



Mise au point de réactions tandems catalytiques incluant une étape d'isomérisation pour la synthèse de molécules naturelles

Rémy Hémelaere

► To cite this version:

Rémy Hémelaere. Mise au point de réactions tandems catalytiques incluant une étape d'isomérisation pour la synthèse de molécules naturelles. Autre. Université de Rennes, 2013. Français. NNT : 2013REN1S173 . tel-01238715

HAL Id: tel-01238715

<https://theses.hal.science/tel-01238715>

Submitted on 7 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Chimie

Ecole doctorale Sciences de la matière

présentée par

Rémy HEMELAERE

Préparée à l'unité de recherche UMR CNRS 6226
Institut des sciences chimiques de Rennes
U.F.R. Structure et Propriétés de la Matière

**Mise au point de
réactions tandems
catalytiques incluant
une étape
d'isomérisation pour
la synthèse de
molécules naturelles**

**Thèse soutenue à Rennes
le 06 Décembre 2013**

devant le jury composé de :

Jean-Luc RENAUD

Professeur, Université de Caen Basse Normandie /
rapporteur

Sylvain COLLET

Maître de Conférence, Université de Nantes /
rapporteur

Yann FORICHER

Docteur, Sanofi / *examineur*

Alain ROUCOUX

Professeur, ENSCR / *examineur*

Frédéric CAIJO

Docteur, Omega Cat System / *membre invité*

Bertrand CARBONI

Directeur de Recherche CNRS, Université de
Rennes 1 / *examineur*

François CARREAUX

Maître de Conférence, Université de Rennes 1 /
directeur de thèse

Remerciements

Ces travaux ont été réalisés à l'Université de Rennes 1 au sein du groupe « Ingénierie Chimique et Molécules pour le Vivant » de l'UMR CNRS 6226 Sciences Chimiques de Rennes sous la direction du Dr. François Carreaux. Mes premiers remerciements iront au Dr. Bertrand Carboni pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire. Je remercie également mon directeur de thèse, Dr. François Carreaux pour ses conseils, son soutien lors des passages difficiles et plus généralement pour notre collaboration fructueuse au cours de ces trois années qui aboutira, je l'espère, à de nombreuses publications. Je vous remercie pour avoir rendu ma thèse une expérience unique et inoubliable d'un point de vue humain et scientifique.

Je tiens également à remercier le Dr. Jean-Luc Renaud de l'Université de Caen Basse Normandie, le Dr. Sylvain Collet de l'Université de Nantes, le Dr. Yann Foricher de Sanofi, le Professeur Alain Roucoux de l'ENSCR et le Dr. Frédéric Caijo qui ont accepté de juger ce travail en faisant partie de mon jury de thèse.

Mes remerciements vont également à l'ensemble des membres du groupe : Aurélie, ingénieure d'étude qui a commencé une thèse pendant mon passage au laboratoire. J'ai beaucoup apprécié ses nombreux conseils pour maîtriser les astuces de la chimie du Bore, les protocoles qu'elle m'a photocopié de ses cahiers de laboratoire ainsi que les produits qu'elle m'a parfois cédés ; Fabienne, maître de conférences avec qui j'ai fait quelques vacations à l'Université de Rennes en licence ; Ludovic, jeune doctorant qui est arrivé au début de ma dernière année au laboratoire, compagnon de laboratoire même aux heures les plus tardives. J'espère que la chimie lui sourira plus en Angleterre où il se rendra dans quelques mois. Je n'oublie pas également les anciens membres du laboratoire que j'ai eu la chance de côtoyer. Je pense notamment à Sabrina à qui j'ai volé non seulement le bureau mais aussi la paillasse. Mais aussi à Fabien qui m'a beaucoup aidé au cours de ma première année de thèse et qui a pris du temps pour m'expliquer les rouages complexes de l'Université de Rennes 1. J'ai bien pris soin de Jean-Michel comme tu me l'as demandé toi-même dans tes remerciements de thèse. Il apporte plus que jamais une touche verte et de l'oxygène au laboratoire.

De chaleureux remerciements iront aussi aux stagiaires M2 qui ont travaillé avec moi sur l'isomérisation de vinylboronates. Merci donc à Julie Sorel qui a été la première à tenter l'isomérisation dans le méthanol avec le Grubbs II et merci à Dmitri Colesnic qui a entre autre travaillé sur l'isomérisation par chauffage micro-onde. Leurs travaux m'ont permis d'avancer à grands pas dans la compréhension de certains mécanismes. J'ai énormément apprécié l'échange que j'ai pu avoir avec mes deux padawans. Je ne l'oublierai pas. Je remercie également les autres stagiaires qui n'ont pas travaillé avec moi mais qui, de part leur présence et leur bonne humeur, ont rendu le laboratoire plus vivant pour un temps. Merci donc à Morgane, Gaudence, Maxime, Maxime G., Xavier, Mazheva, Elise et Charles. Je n'oublie pas aussi Elodie, nos discussions et la correction de sa partie expérimentale furent d'agréables moments.

Je tiens également à remercier les membres du couloir qui m'ont tous aidé à leur manière. Je remercie donc Mme Danielle Grée et son mari le Professeur René Grée, Johal venu du Sud que j'ai parfois du mal à comprendre, Nicolas, le professeur Joëlle Vidal et son ancien stagiaire Paul.

Je souhaite également remercier la société Oméga Cat System et plus particulièrement le Dr. Frédéric Caijo pour nos nombreuses discussions scientifiques ou non. Je n'oublierai pas notre rencontre singulière lors de la fête de la science en 2010. Je remercie également le Dr. Marc Mauduit pour ses conseils avisés sur la métathèse d'oléfines. Je remercie une nouvelle fois Fabien, qui à la fin de sa thèse a choisi de travailler dans cette même société et que j'ai souvent interrompu dans son travail pour venir chercher des catalyseurs.

Je remercie également de nombreuses personnes de l'Université de Rennes 1 avec qui j'ai eu la chance de travailler. Je pense en particulier aux : Dr. Jean-Martial L'Helgoual'ch qui a passé avec moi et Dmitri un temps considérable pour l'optimisation de protocoles utilisant les micro-ondes, Dr. Paul Le Maux qui a gentiment mesuré mes excès énantiomériques à l'HPLC, Dr. Rémy Le Guevel de la plateforme ImpACcell qui a testé l'activité biologique de certaines de mes molécules, Dr. Cédric Fischmeister pour ses conseils sur la mise au point de métathèses croisées, Dr. Mathieu Achard pour son aide sur la synthèse de substrat de type indolique et Mr. Frédéric Lassagne avec qui j'ai passé des moments très sympathiques en TP.

Je remercie également le personnel du CRMPO, Mr. Philippe Jéhan, Mr. Fabian Lamber et le Dr. Nicolas Le Yondre pour leurs compétences en spectrométrie de masse, le temps substantiel passé sur des échantillons parfois récalcitrants ainsi que pour leur compréhension et leur aide morale.

Je n'oublierai pas non plus dans ces remerciements, les Drs. Nicolas Rabasso et Audrey Giros de l'ICMMO qui ont contribué volontairement à la relecture de certains documents. Merci pour leurs conseils toujours très constructifs.

Je remercie également Cécile, Vincent et Anne-Lise qui officient dans d'autres domaines et avec qui j'ai passé d'agréables moments. Bon courage pour la fin de vos thèses et/ou la recherche d'emploi.

Des remerciements chaleureux et enthousiastes iront aux membres du comité d'organisation de la SECO 50. A nous quatre, nous sommes passés au travers de beaucoup de coups durs et avons concilié non sans difficultés, la mise en place d'un congrès scientifique de renommée nationale et nos troisièmes années de thèse. L'organisation de ce congrès m'a permis de découvrir trois collègues qui sont devenus depuis lors bien plus que des amis. Merci donc à Nicolas, président de l'association et à Oleksandr alias Sasha, vice président. Un grand merci tout particulier à Amandine, secrétaire, sans qui ma troisième année de thèse aurait été bien plus difficile.

Ces travaux n'auraient pas été possibles sans l'argent concédé par la Région Bretagne. Je remercie donc cette dernière pour le financement dont j'ai bénéficié pendant ces trois années.

Je tiens à remercier également mes amis du REC escalade dont l'ordre d'apparition n'est aucunement représentatif : Christophe, Benoit, Thomas, Sarah, Laure, p'tit Gwen, Elise, Steven, Sandra, Gwénolé, grand Gwen, Ronan, Céline, Brendan, Typhaine, Xavier, Greg. Merci à eux pour avoir souvent accepté d'écouter mes histoires incompréhensibles de chimie et pour avoir toujours accepté de se défouler dans la bonne humeur plusieurs fois par semaine.

Mes derniers remerciements iront à ma famille, à mes frères et en particulier à mes parents. Vous avez toujours été présents pour moi et m'avez toujours aidé et soutenu dans mes choix. Tout cela n'aurait jamais pu être sans vous. MERCI.

Table des matières

Abréviations	1
Introduction générale	5

Chapitre 1 : Développement de réactions tandems catalysées au ruthénium à partir d'hémiacétals cycliques incluant une étape de migration de double liaison..... 7

1 Réaction tandem oxydation/isomérisation catalysée au ruthénium.....	9
1.1 Travaux décrits dans la littérature	9
1.1.1 Les différents catalyseurs au ruthénium	9
1.1.2 Applications en synthèse multi-étapes.....	13
1.2 Etudes préliminaires au laboratoire.....	15
1.2.1 Validation du concept	18
1.3 Portée et limite de notre méthodologie	21
1.3.1 Synthèses existantes	22
1.3.2 Synthèse d'analogues de la BdPh	23
1.3.3 Tests biologiques	26
1.3.4 Vers les cycles à 6 chaînons	28
2 Tandem isomérisation/aldolisation intramoléculaire catalysée au ruthénium.....	30
2.1 Rappels bibliographiques	31
2.2 Mise au point de la réaction tandem	33
2.3 Validation du concept	34
2.4 Portée et limites de notre méthodologie	35
2.4.1 Adaptation de notre méthodologie	36
3 Conclusions et perspectives	40
Experimental Part	45

Chapitre 2 : Développement d'une réaction tandem catalysée au ruthénium à partir de vinylboronates γ fonctionnalisés79

1 Développement d'une réaction tandem isomérisation/allylboration	81
1.1 Rappels bibliographiques	82
1.2 Validation du concept	84
1.2.1 Réaction d'isomérisation dans le méthanol par chauffage conventionnel.....	84
1.2.2 Réaction d'isomérisation dans le méthanol avec activation micro-onde	88
1.2.3 Réaction d'isomérisation dans le dichlorométhane avec un additif	95
2 Application à la synthèse de nouveaux composés aromatiques	99

2.1	Synthèse de l'alcool homoallylique.....	100
2.2	Synthèse des composés aromatiques.....	102
3	Vers une séquence métathèse/isomérisation/allylboration	103
3.1	Rappel bibliographique	103
3.2	Nos résultats.....	103
3.3	Synthèses des vinylboronates cycliques	105
3.3.1	Rappel bibliographique	105
3.3.2	Nos résultats	105
4	Conclusion et perspectives	110
	Experimental Part	113

Chapitre 3 : Développement d'une réaction tandem métathèse/isomérisation/allylboration appliquée à des vinylboronates γ fonctionnalisés par un groupement aromatique.....144

1	Réactions tandems et "one-pot" décrites dans la littérature	145
2	Etude préliminaire et validation du concept	146
3	Synthèse d'une nouvelle famille d'alkényles boronates	147
3.1	Rappels bibliographiques	147
3.2	Nos travaux	149
3.2.1	Mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux alkényles boronates γ -aromatisés.....	149
3.2.2	Synthèse d'allylbenzènes diversement substitués	151
3.2.3	Généralisation de la réaction de métathèse croisée	153
3.2.4	Transformations de ces nouveaux alkényles boronates	154
4	Séquence isomérisation/allylboration appliquée aux 3-aryle-1-propényles boronates	154
5	Transformations des alcools homoallyliques obtenus	157
5.1	Synthèse de lactones.....	157
5.2	Séquence isomérisation/allylboration/cyclisation appliquée aux 3-aryle-1-propényles boronates ayant un groupement oxygéné en position ortho	158
5.2.1	Synthèse de cycle à 5	159
5.2.2	Synthèse de cycle à 7	163
6	Vers une séquence isomérisation/allylboration énantiosélective	169
6.1	Rappels bibliographiques	170
6.1.1	Chiralité induite par une copule chirale sur l'atome de bore	170
6.1.2	Chiralité induite par un catalyseur.....	171
6.2	Nos résultats.....	173
6.2.1	Avec une copule chirale sur l'atome de bore	173

6.2.2	Avec un catalyseur chiral	175
7	Conclusion et perspectives	180
	Experimental Part	180
Chapitre 4 : Application de la séquence isomérisation/allylboration à la synthèse de molécules naturelles		253
1	Synthèse totale de l'(\pm)-alcool dihydrodéhydrodiconiféryl et un de ses analogues	255
1.1	Synthèse totale de l'alcool dihydrodéhydrodiconiféryl dans la littérature	256
1.2	Nos travaux	260
2	Vers une synthèse totale de la Décursivine	266
2.1	Synthèse totale dans la littérature	266
2.2	Nos travaux	270
2.2.1	A partir de la sérotonine	270
2.2.2	A partir du 5-hydroxyindole	273
3	Conclusion et perspectives	275
	Experimental Part	277
Chapitre 5 : Développement d'une réaction tandem isomérisation/métathèse croisée appliquée à la synthèse de vinylboronates		301
1	La synthèse de (<i>E</i>)-2-aryl-vinylboronates dans la littérature	303
1.1	A partir de l'alcyne	304
1.1.1	Réaction d'hydroboration	304
1.1.2	Réaction avec du bis(pinacolato)diboron	304
1.2	A partir d'un dérivé halogéné	306
1.3	A partir du styrène correspondant	306
1.3.1	En utilisant un métal de transition	306
1.3.2	<i>Via</i> une réaction de métathèse croisée	307
2	Mise au point de la séquence isomérisation/métathèse croisée	308
2.1	Mise au point de la séquence avec le 4-allyl-1,2-diméthoxy benzène	308
2.2	Généralisation de la séquence	311
3	Intérêt de ces intermédiaires de synthèse	312
4	Conclusion et perspectives	314
	Experimental Part	304
Conclusion Générale		327

Abréviations

% mol	Pourcentage molaire
9-BBN	9-Borabicyclo[3,3,1]nonane
Ac	Acétyle
Acac	Acétylacétonate
AIBN	2,2'-Azobis(2-méthylpropionitrile)
APTS	Acide paratoluènesulfonique
Ar	Aromatique
BdPh	Butylidènephthalide
BINAP	(1,1'-binaphthalène-2,2'-diyl)bis(diphénylphosphine)
BINOL	1,1'-bi(2-naphthol)
Bn	Benzyle
Boc	<i>Tert</i> -butoxycarbonyle
Bp	Boiling point
Bu	Butyle
Bz	Benzoyle
Cat	Catalyseur
Cat.	Catalytique
COD	1,5-cyclooctadiène
Conf.	Configuration
Cp	Cyclopentadiène
Cp*	Pentaméthylcyclopentadiène
Cy	Cyclohexyle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène
DCE	Dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DFT	Density Functional Theory (théorie de la fonctionnelle de la densité)
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DHP	Dihydropyrane
DIAD	Azodicarboxylate d'isopropyle
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
DMF	Diméthylformamide
DMP	Dess Martin periodinane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPA	Azoture de diphényl phosphoryle
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphénylphosphino)éthane
dppf	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppm	1,1-bis(diphénylphosphino)méthane
DOSP	1-[[4-alkyl(C11-C13)phényl]sulfonyl]-(2S)-pyrrolidinecarboxylate
ee	Excès énantiomérique
eq.	Equivalent
er	Rapport énantiomérique
Et	Ethyle
EtOAc	Acétate d'éthyle
ESI	Electrospray
G-I	Catalyseur de Grubbs de première génération
G-II	Catalyseur de Grubbs de seconde génération

GBM	Glioblastome multiforme
GC	Gas chromatography (Chromatographie en phase gazeuse)
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tétraméthyl- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate
HG-II	Catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération
HMDS	hexaméthylidisilazane
HOBt	1-Hydroxybenzotriazole hydrate
HPLC	Chromatographie en phase liquide haute performance
HRMS	Spectre de masse haute résolution
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
MO	Micro-ondes
MOM	Méthyle méthyle éther
Mp	Point de fusion
Ms 4Å	Tamis moléculaire
Ms	Mésylate
MW	Masse molaire
nbd	Norbornadiène
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Ns	Nosyle
<i>p</i> -ABSA	Azoture de 4-Acétamidobenzènesulfonyl
PDC	Pyridinium dichromate
Piv	Pivaloyle
Ph	Phényle
pin	Pinacol
PPTS	Pyridinium para-toluène sulfonate
Pr	Propyle
RADAR	Radio detection and ranging
RCM	Ring closing metathesis (métathèse par fermeture de cycle)
rdt	Rendement
RMN ou NMR	Résonance magnétique nucléaire
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diméthoxybiphényle
T.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>Tert</i> -butyldiphénylsilyl
TBS	<i>Tert</i> -butyldiméthylsilyl
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Triméthylsilyl
Tf	Triflate
TFA	Acide trifluoro acétique
THF	Tétrahydrofurane
Tr	Trityl
TRIP	3,3'-Bis(2,4,6-triisopropylphényle)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogénphosphate
Ts ou tos	Tosyle
W	Watt
Xantphos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

Introduction générale

La mise au point de réactions « one-pot » utilisant des procédés catalytiques est un domaine qui reçoit de plus en plus d'attention ces dernières années. Limiter la perte d'atomes, privilégier l'usage de catalyseurs, s'abstenir de l'utilisation de réactifs toxiques et éviter les étapes de purifications sont certains des challenges de la chimie moderne.¹⁻⁵ De nombreuses recherches ont donc été consacrées au développement de réactions dites « tandems », « domino » ou encore « séquentielles ».⁶

La réaction d'isomérisation d'oléfine (également appelée réaction de migration) permet dans certains cas de générer une toute nouvelle réactivité au sein d'une molécule, en déplaçant une double liaison. Cette réaction requiert souvent un catalyseur de type hydruure avec un métal de transition. Il y a peu, de nombreux groupes de recherches se sont intéressés à la mise au point de réaction d'isomérisation d'alcènes avec des catalyseurs de métathèse à base de ruthénium. En effet, en plus de la réaction de métathèse, ces derniers se sont montrés capables de catalyser la réaction de migration d'oléfine dans des conditions bien particulières.⁷⁻¹⁰

Devant ces résultats, il nous a paru intéressant de combiner les possibilités qu'offrent les catalyseurs de métathèse en mettant au point des réactions « one-pot » métathèse/isomérisation suivie d'une autre fonctionnalisation afin d'accéder rapidement à des molécules complexes tout en évitant des purifications laborieuses et coûteuses en temps et en solvant.

Une attention toute particulière a été adressée à la synthèse d'alkényles boronates. Outre de nombreuses applications en chimie organique, les vinylboronates peuvent être transformés en allylboronates par l'intermédiaire d'une réaction de migration d'oléfine. Ces derniers présentent des réactivités intéressantes et sont notamment susceptibles de réagir avec des aldéhydes pour donner des alcools homoallyliques *via* la réaction d'allylboration.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse, dont le fil conducteur sera la réaction d'isomérisation, s'inscrivent dans la continuité de l'acquis du laboratoire dans le domaine des vinyloxy- et allylboronates.

Ce mémoire se divise en 5 chapitres :

- Le premier chapitre portera sur la mise au point de deux réactions tandems appliquées à des lactols. A partir des mêmes substrats, des réactions d'oxydation/isomérisation et d'isomérisation/aldolisation permettent d'isoler réciproquement des lactones et les indanones diversement substituées (Figure 1).

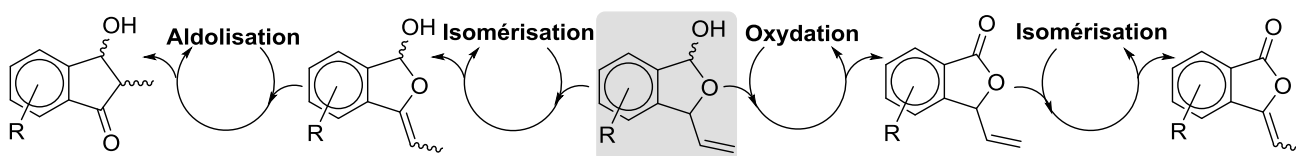


Figure 1 : Mise au point de deux réactions tandems à partir du même substrat

- Le second chapitre réfèrera à une réaction d'isomérisation de vinylboronates fonctionnalisés en γ par un groupement éther pour donner des allylboronates qui réagiront ensuite avec un aldéhyde *via* une réaction d'allylboration pour donner des alcools homoallyliques (Figure 2).

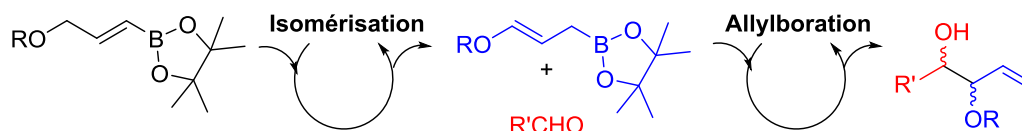


Figure 2: Principe général de l'isomérisation/allylboration

- Cette méthodologie sera adaptée à la famille des 3-aryl-1-propenylboronates dans le troisième chapitre. Dans ce cas présent, cela ne sera plus une réaction tandem mais un processus « one-pot » puisque un co-catalyseur sera utilisé pour procéder à la réaction de migration après une réaction de métathèse croisée (Figure 3).

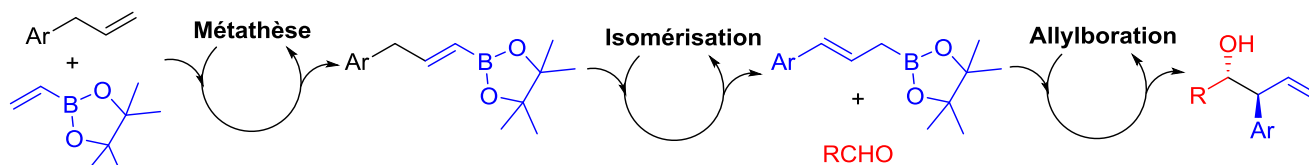


Figure 3 : Principe général de l'isomérisation/allylboration

En plus des alcools homoallyliques obtenus après réaction d'allylboration, la synthèse de lactone et de 2,3-dihydrobenzofuranes sera également abordée.

- Le quatrième chapitre rapportera l'utilité de cette réaction « one-pot » pour la construction de 2,3-dihydrobenzofuranes. Plusieurs synthèses totales de molécules naturelles y seront examinées (Figure 4).

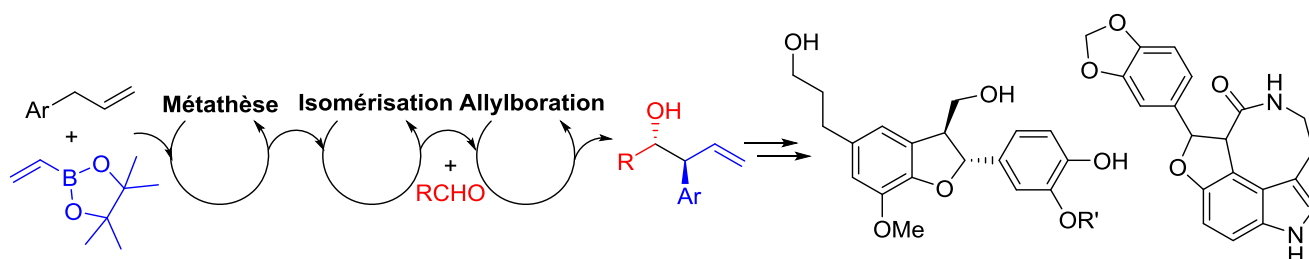


Figure 4 : Applications en synthèse totale de molécules complexes

- Le dernier chapitre portera sur une réaction tandem d'isomérisation/métathèse croisée jamais décrite dans la littérature afin de synthétiser des vinylboronates β -fonctionnalisés (Figure 5).

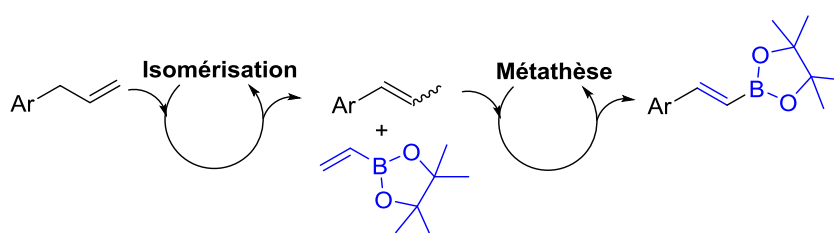


Figure 5: Principe général de la séquence isomérisation/métathèse

Chapitre 1 :

**Développement de réactions tandems
catalysées au ruthénium à partir
d'hémiacétals cycliques incluant une
étape de migration de double liaison**

1 Réaction tandem oxydation/isomérisation catalysée au ruthénium

Au laboratoire, nous avons mis au point une réaction tandem oxydation/isomérisation (isomérisation rédox) d'alcools allyliques en cétones correspondantes catalysée par un complexe de ruthénium, $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$. A partir du mécanisme de réaction (voir travaux de la littérature),¹¹ nous avons envisagé que ce catalyseur pourrait être appliqué à d'autres substrats, tels que les lactols possédant dans leurs structures une fonction alcène afin d'accéder aux lactones correspondantes avec isomérisation de la double liaison. Une synthèse d'analogues d'un produit naturel a été réalisée *via* cette nouvelle approche ainsi qu'une étude de relation structure-activité sur une série de cellules cancéreuses en collaboration avec la plateforme ImPAcell de Rennes.

1.1 Travaux décrits dans la littérature

Très peu d'exemples sont décrits dans la littérature mis à part la transformation d'alcools allyliques en cétones qui selon les conditions opératoires et le catalyseur utilisés peut être considérée comme étant une réaction successive d'oxydation et d'isomérisation (Schéma 1). Cette transformation économe en atome permet d'accéder aux dérivés carbonylés saturés en une seule étape à partir des alcools allyliques. Cette méthode est bien plus avantageuse que les deux étapes successives généralement utilisées (hydrogénation et oxydation) qui peuvent nécessiter des réactifs toxiques en quantité (sur) stœchiométrique.

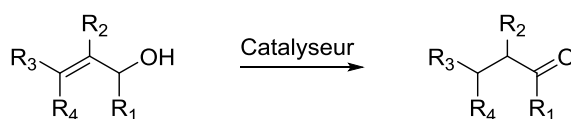


Schéma 1 : Principe de l'isomérisation d'alcools allyliques

Le degré de substitution de la double liaison peut être corrélé à sa réactivité dans la réaction d'isomérisation. Plus le nombre de substituants est élevé, plus la réaction est difficile (Figure 6).¹¹

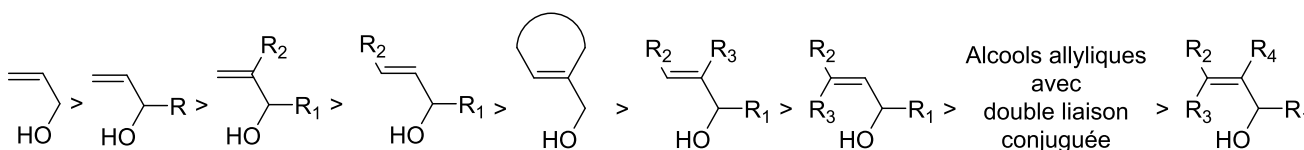


Figure 6 : Différents types d'alcools allyliques

1.1.1 Les différents catalyseurs au ruthénium

Les complexes de ruthénium, en particulier en présence de base, réagissent selon un mécanisme d'isomérisation rédox (Schéma 2).^{12,13} Le processus catalytique commence par une déprotonation de l'alcool allylique et la coordination du ruthénium sur l'atome d'oxygène. Une β -élimination d'hydrure conduit au dérivé carbonyle α,β -insaturé (formellement une étape d'oxydation) coordiné à un complexe d'hydrure de ruthénium. Finalement, l'addition 1,4 de l'hydrure sur la double liaison fournit un complexe π -oxo-allylique qui après re-protonation donne la cétone saturée.

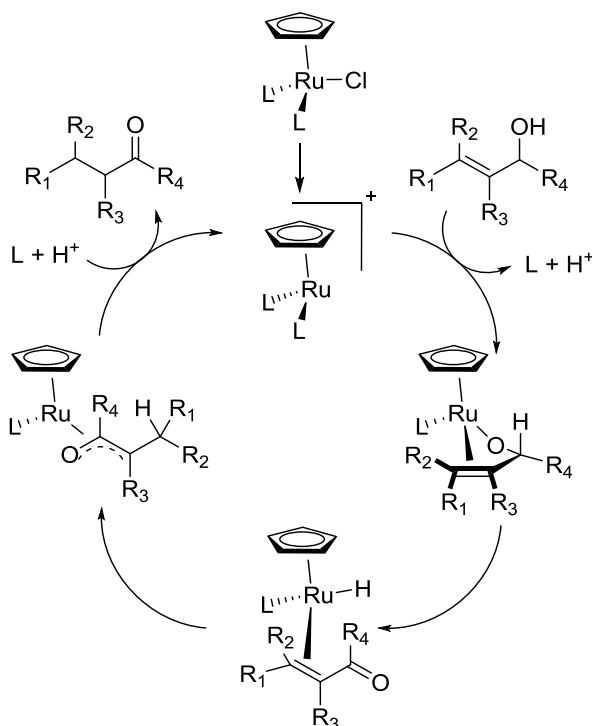


Schéma 2 : Mécanisme de type oxydation/isomérisation

Les premiers exemples apparus dans la littérature, appelé aussi « transfert d'hydrogène » s'effectuaient à hautes températures tel que la première réaction décrite en 1963 avec du RuCl_3 .¹⁴ En 1980, Georgoulis *et al.* ont également utilisé le RuCl_3 pour réaliser l'isomérisation d'un alcool allylique chiral (Schéma 3).¹⁵ Après 5 minutes de chauffage à 130 °C, la molécule énantiomériquement enrichie correspondante est obtenue avec un rendement quantitatif et un transfert de chiralité de l'ordre de 40 % sur différents exemples. Le RuCl_3 est jusqu'alors la source de ruthénium la plus disponible mais aussi le précurseur de tous les autres complexes décrits dans la suite de ce rappel bibliographique.

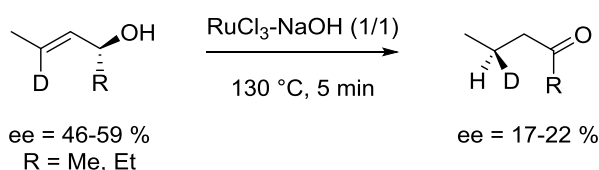


Schéma 3 : Transfert de chiralité par oxydation/isomérisation

L'année suivante, le groupe d'Ohsugi a mis au point une synthèse de 2,3-alkylquinolines en mettant en présence une aniline, un alcool allylique (2 équiv.) et une quantité catalytique de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$. Ils ont montré qu'en chauffant le tout à 180 °C pendant 5 heures, il était possible de synthétiser des quinolines *via* une étape d'oxydation/isomérisation de l'alcool allylique utilisé (Schéma 4).¹⁶

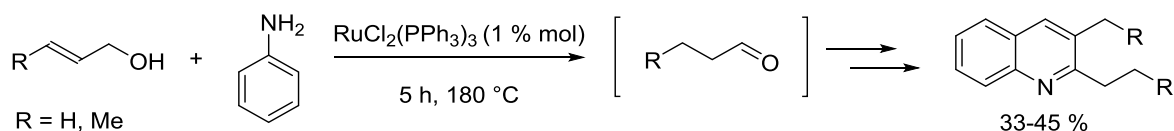


Schéma 4 : Synthèse de quinolines *via* une stratégie d'oxydation/isomérisation d'alcools allyliques

Par la suite, il a été montré que l'efficacité du catalyseur $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ pouvait être grandement améliorée en présence d'une quantité catalytique de carbonate de potassium.¹⁷ A titre d'exemple, la 3-octanone est obtenue à partir du 1-octène-3-ol dans le THF à 65 °C pendant 3 heures avec une conversion de 17 %. Après addition de K_2CO_3 (3 % mol), la réaction est terminée en 20 minutes avec un rendement de 94 %. Dans les mêmes conditions, les substrats issus de la réaction de Baylis-Hillman en présence de 4 % mol de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ et de carbonate de potassium dans le toluène à reflux conduisent aux produits attendus avec des rendements modérés de 42 à 61 % (Schéma 5).¹⁸

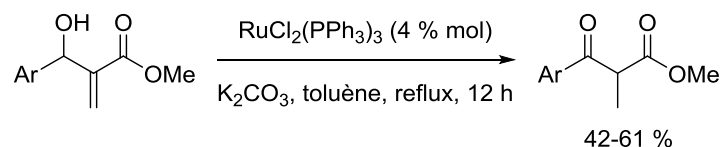


Schéma 5 : Isomérisation rédox d'alcools allyliques substitués en 2

Le $\text{Ru}(\text{acac})_3$ s'est révélé être un bon catalyseur pour cette transformation puisque 1 % mol suffit pour obtenir le produit attendu avec un excellent rendement après 5 minutes à 100 °C.¹⁹ Des études intéressantes menées par Drent *et al.* ont montré que le $\text{Ru}(\text{acac})_3$ peut être utilisé en addition d'un autre ligand (1,10-phénantroline ou 2,2'-bypiridine) en condition acide.²⁰ Ce système catalytique donne d'excellents rendements mais reste limité à des alcools allyliques peu substitués (Schéma 6).

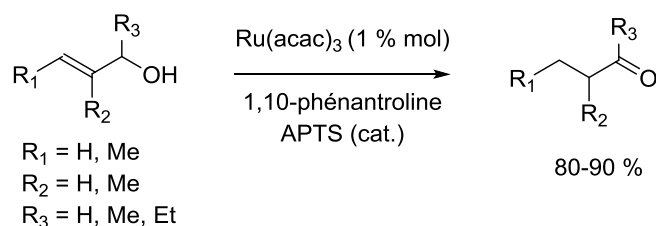


Schéma 6 : Utilisation catalytique de $\text{Ru}(\text{acac})_3$

L'équipe de Grubbs a été l'une des premières à rapporter cette transformation avec un complexe de ruthénium à température ambiante dans l'eau. De bonnes conversions sont observées sur des alcools allyliques peu fonctionnalisés. Les rendements ne sont toutefois pas précisés (Schéma 7).²¹

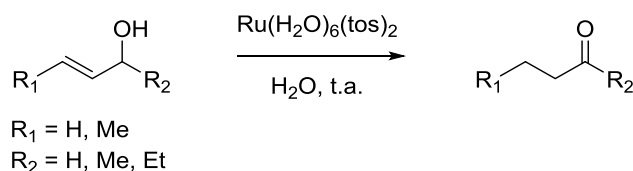


Schéma 7 : Isomérisation rédox d'alcools allyliques dans l'eau

Trost *et al.* ont été les premiers à travailler sur des catalyseurs de ruthénium portant un ligand cyclopentadiényle (ruthénium II). En 1993, ils montrent que le $[\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2]$ est un catalyseur efficace pour l'isomérisation rédox de l'alcool cinnamique et de bien d'autres alcools allyliques secondaires dans le dioxane à 100 °C.²² Ils ont également rapporté que l'utilisation d'un ligand indényle à la place d'un ligand cyclopentadiényle permettait d'augmenter la cinétique de la réaction ainsi que les rendements (Schéma 8).¹²

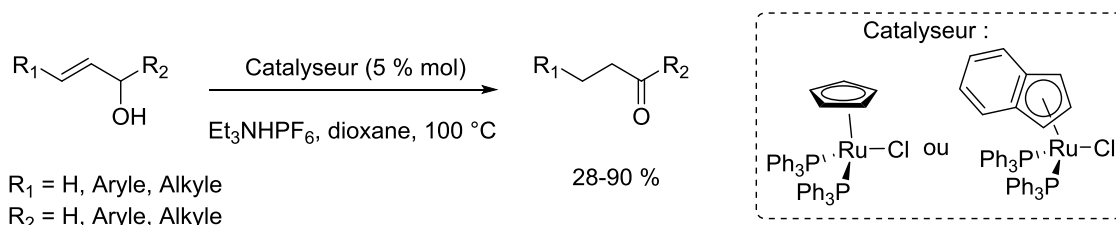


Schéma 8 : Utilisation de complexes de ruthénium II

Par l'intermédiaire d'études théoriques et expérimentales, de nouveaux catalyseurs sont apparus (Figure 7).²³⁻²⁶ Des améliorations en termes de rendement et de cinétique ont été observées en changeant la nature des groupements sur le cyclopentadiène. Par exemple, le catalyseur de type II, en tant qu'hydruure de ruthénium, présente l'avantage de ne pas nécessiter une base pour donner d'excellents rendements.¹⁷

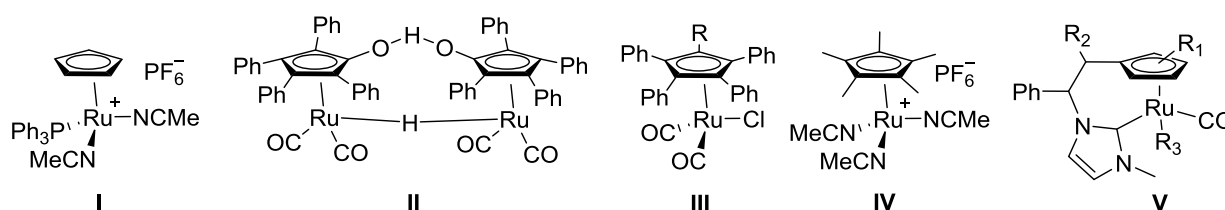


Figure 7 : Quelques exemples de complexes ruthénium (II)-cyclopentadiènes

D'autres complexes ruthénium-arènes ont été décrits dans la littérature comme étant très efficaces dans des conditions douces (Figure 8).^{27,28} Toutefois, bien qu'il soit nécessaire d'utiliser une base en présence de ces catalyseurs, le mécanisme de la réaction n'est pas clairement défini.

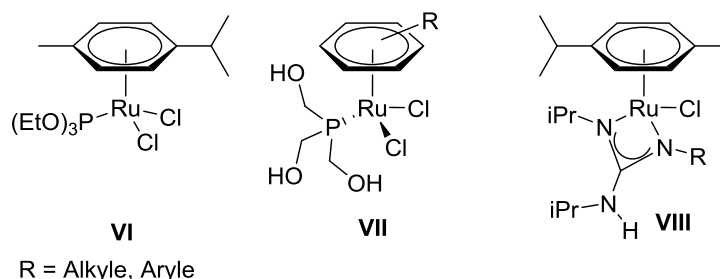


Figure 8 : Quelques exemples de complexes ruthénium (II)-arènes

Des complexes ruthénium (IV) portant un ligand 2,7-diméthyl-octa-2,6-diène-1,8-diyl ont montré des réactivités intéressantes et certains peuvent être utilisés dans l'eau (Figure 9).^{24,29,30} Les meilleurs substrats restent les alcools allyliques dont la double liaison est terminale.

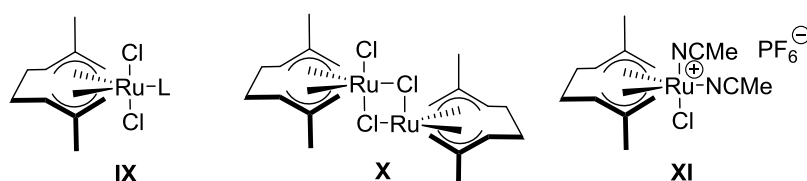


Figure 9 : Exemples représentatifs des catalyseurs de ruthénium (IV)

1.1.2 Applications en synthèse multi-étapes

La réaction d'isomérisation rédox a été relativement peu utilisée en synthèse multi-étapes. On peut cependant citer quelques exemples.

Ikariya *et al.* ont publié une synthèse totale asymétrique de la muscone utilisant des catalyseurs de ruthénium chiraux de type Cp*PN (PN signifie ici phosphine/amine) (Schéma 9).³¹ Ils ont obtenu avec un ligand PN dérivant de la L-proline des excès énantiomériques de l'ordre de 60 % à partir d'un alcool allylique racémique (±)-E ou (±)-Z. De plus ils n'observent pas d'isomérisation des autres doubles liaisons ce qui montre bien la sélectivité de leur catalyseur. La synthèse se termine *via* une RCM (Ring Closing Metathesis) suivie d'une hydrogénation sans perte d'énantioselectivité.

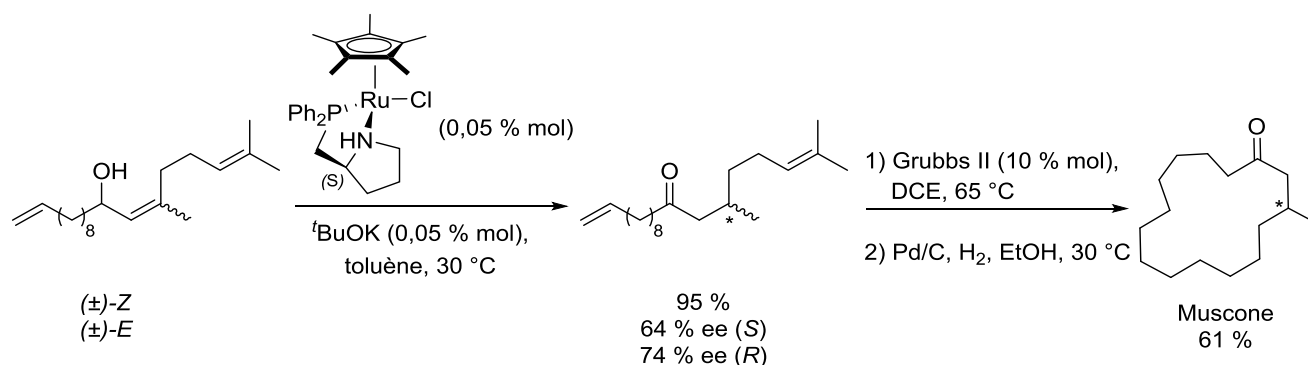


Schéma 9 : Synthèse totale de la Muscone

En 2006, les chercheurs de l'entreprise Firmenich décrivent la synthèse du (-)-Superambrox, un dérivé du (-)-Ambrox qui présente des qualités olfactives exceptionnelles avec des tonalités musquées ou boisées (Schéma 10).³² En utilisant un hydruure de ruthénium (le $[RuH(\eta^5-C_8H_{11})_2][BF_4]$), l'alcool allylique est transformé en aldéhyde qui réagit de façon intramoléculaire avec l'alcool secondaire pour donner le lactol. La réduction de la fonction hémicétal fournit le produit désiré.

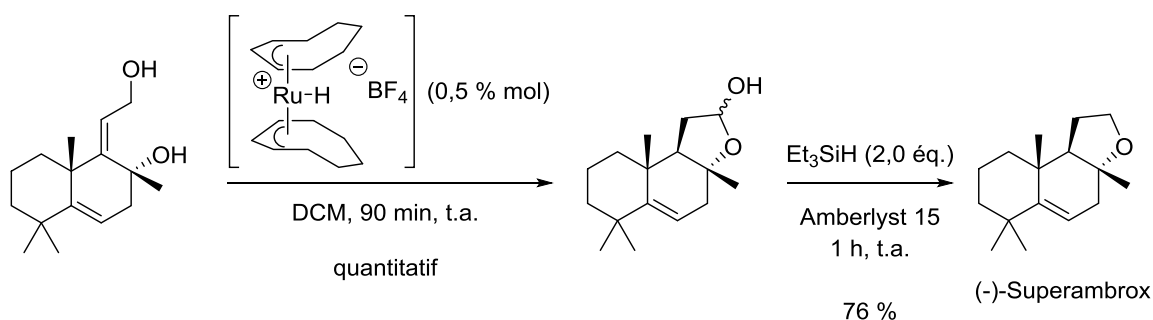


Schéma 10 : Synthèse du (-)-Superambrox

Plus récemment, Renaud *et al.* ont étudié l'isomérisation d'alcools allyliques portant un groupement CF_3 sur la double liaison. De manière surprenante, le groupement CF_3 semble être bénéfique pour la cinétique de la réaction en présence de $RuCl_2(PPh_3)_3$. Par ailleurs, en partant d'un alcool optiquement pur, ils ont montré que l'on pouvait obtenir le produit désiré avec un excellent transfert de chiralité. Cette stratégie a été appliquée à la synthèse d'un analogue fluoré du citronellol (Schéma 11).³³

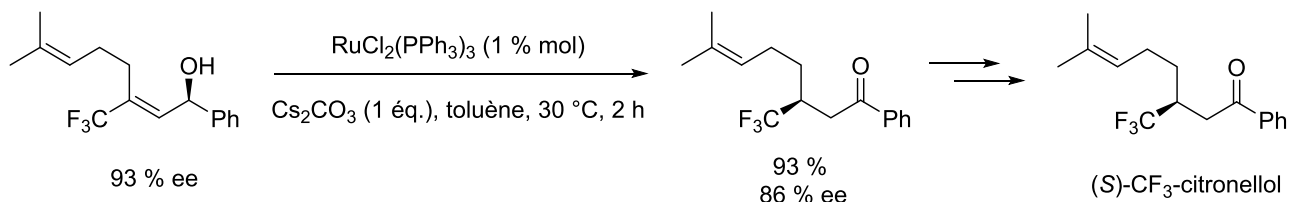


Schéma 11 : Synthèse totale d'un analogue du citronellol

Notre groupe s'est récemment intéressé à la synthèse d'alcools allyliques secondaires en partant de chlorures de cinnamyles diversément substitués et d'acides boroniques comme source d'hydroxyde, le tout catalysé par le $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (Schéma 12).³⁴ Dans le cas d'un cycle aromatique riche en électron, l'alcool allylique, par l'intermédiaire d'une réaction d'isomérisation rédox donne la propiophénone correspondante.³⁵

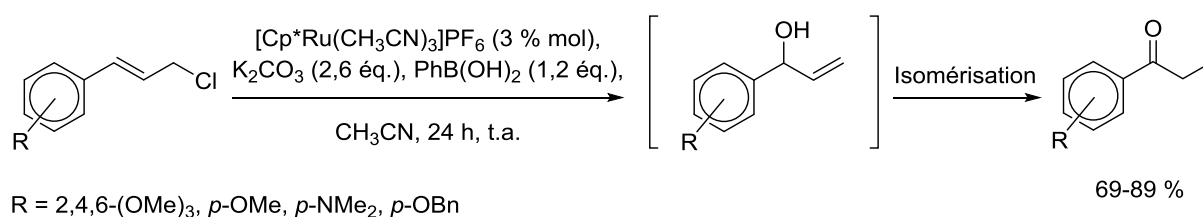


Schéma 12 : Synthèse d'alcools allyliques suivie d'une réaction d'isomérisation rédox

Cette réaction d'isomérisation rédox a été généralisée au sein de notre groupe à bien d'autres substrats avec des substituants de type aromatique et aliphatique.²⁵

Afin de comprendre le mécanisme mis en jeu lors de cette réaction, l'alcool allylique deutéré a été synthétisé selon une méthode décrite dans la littérature.³⁶ L'oxydation de l'alcool allylique avec de l'IBX permet d'isoler la cétone avec un rendement de 80 %. La réduction de cette dernière avec le borodeutérure de sodium (NaBD_4) en présence de chlorure de cérium donne l'alcool allylique deutéré avec un rendement modéré. L'alcool allylique a ensuite été engagé dans la réaction d'isomérisation rédox en présence de 2 % mol de $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ et de K_2CO_3 comme base dans l'acétonitrile à reflux pendant 1 heure. La réaction conduit à la formation de deux produits dont majoritairement la cétone ou le deutérium est en position β (Schéma 13).

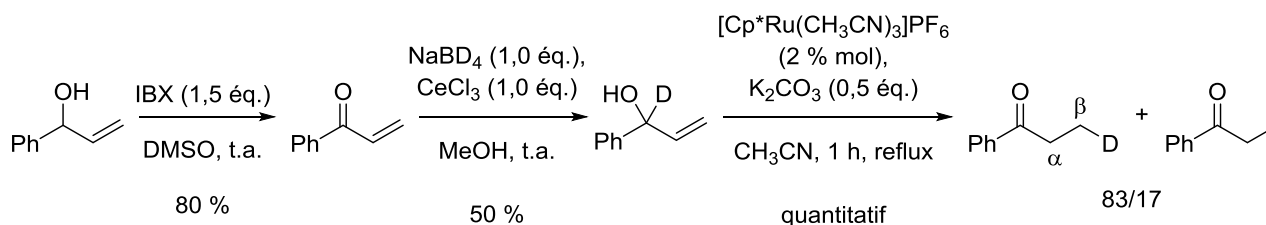


Schéma 13 : Réaction tandem appliquée à un réactif deutéré

Une proposition de mécanisme découle de ce résultat : la première étape est une déprotonation de l'alcool allylique par la base suivie d'une coordination de l'oxygène par le catalyseur, une β -élimination génère l'hydrure de ruthénium qui vient ensuite s'additionner sur l'oléfine terminale pour former un complexe π -oxo-allylique. Une reprotonation fournit la cétone saturée (Schéma 14).

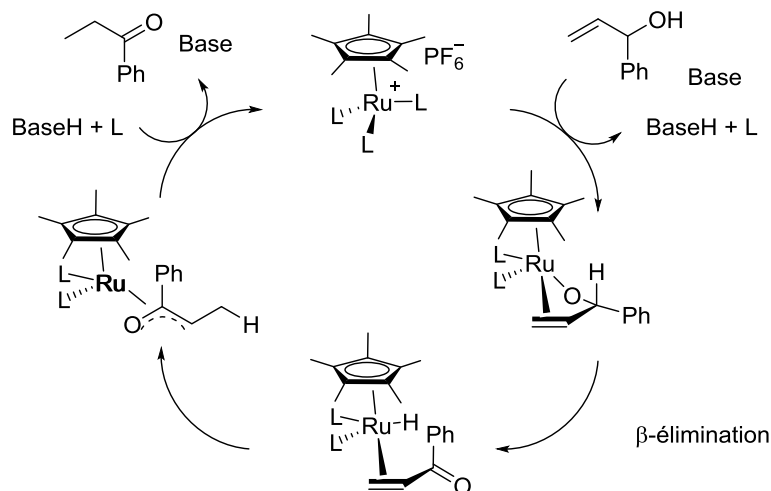


Schéma 14 : Mécanisme proposé

En 2010, notre groupe a appliqué cette méthodologie à la synthèse totale de l'(+)-iso-*exo*-brévicomin, une phéromone issue d'un scarabée du pin occidental – le *Dendroctonus ponderosae* – d'Amérique du Nord (Schéma 15).³⁷ Cette synthèse est audacieuse au sens où l'étape clef d'isomérisation rédox se situe à l'avant-dernière étape. La conversion est complète mais conduit à un mélange de deux produits, la cétone saturée et la cétone insaturée. Lors de la déprotection du groupement benzyle par hydrogénation en milieu acide, les deux composés conduisent au produit naturel attendu.

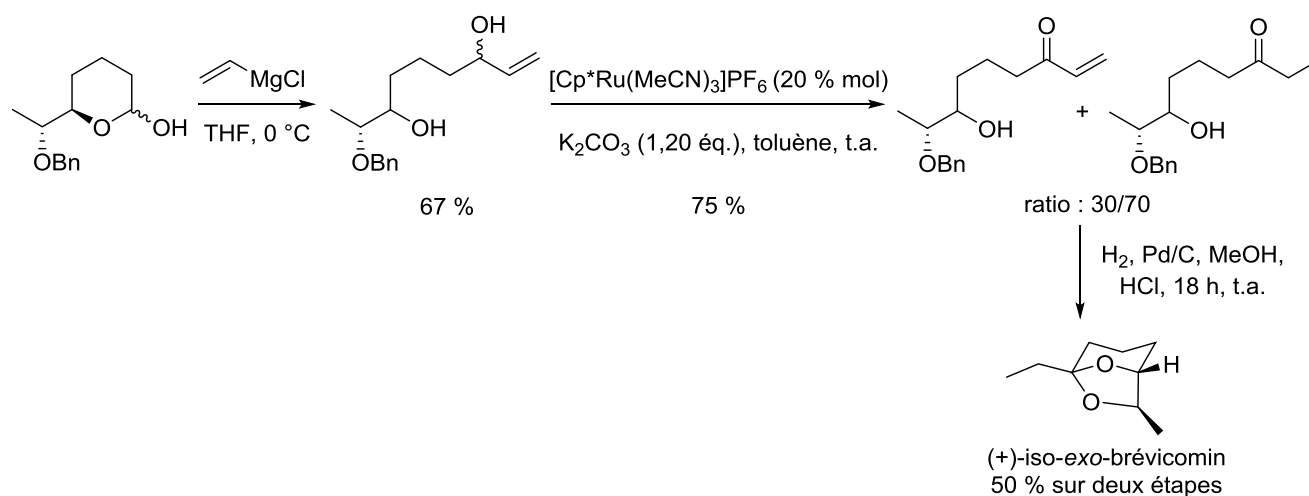
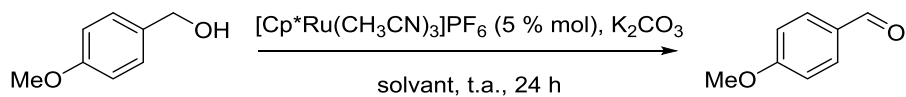


Schéma 15 : Synthèse totale de la (+)-iso-*exo*-brévicomin

1.2 Etudes préliminaires au laboratoire

D'après nos précédents travaux, nous avons montré que le catalyseur $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ dans certaines conditions était à l'origine d'une réaction d'oxydation d'un alcool allylique. Par analogie, nous avons émis l'hypothèse que les alcools benzyliques devraient également être oxydés par ce système catalytique. L'oxydation d'alcool par des complexes de ruthénium n'est pas sans précédent dans la littérature. On peut par exemple citer les travaux de Bäckvall.³⁸

Dans notre cas, nous avons choisi l'alcool 4-méthoxybenzylique comme substrat modèle. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).



Entrée	Base	Equivalent	Solvant	Conversion ^a
1	-	-	Toluène	-
2	K ₂ CO ₃	1,20	Toluène	72 %
3	K ₂ CO ₃	1,20	Acétonitrile	20 %
4	K ₂ CO ₃	1,20	Acétone	4 %
5	K ₂ CO ₃	1,20	MTBE	4 %
6	K ₂ CO ₃	0,50	Toluène	68 %
7	K ₂ CO ₃	0,05	Toluène	56 %
8	Et ₃ N	1,20	Toluène	35 %
9	DMAP	1,20	Toluène	11 %
10	DABCO	1,20	Toluène	35 %
11	Cs ₂ CO ₃	1,20	Toluène	25 %

^a déterminée par RMN ¹H

Tableau 1 : Optimisation de l'oxydation

L'apport d'une base est nécessaire pour la réaction (Entrée 1). Dans les conditions classiques mises au point au laboratoire, la conversion observée est très satisfaisante (Entrée 2). Les changements de solvant se sont révélés infructueux (Entrées 2-4). La diminution de la quantité de base s'accompagne d'une baisse de la conversion (Entrées 6-7). L'utilisation d'une base organique telle que la triéthylamine ou le DABCO, ainsi que l'utilisation d'une autre base inorganique tel que le carbonate de césium n'a pas donné de bons résultats (Entrées 8-11). Par l'intermédiaire d'une étude cinétique nous avons par ailleurs montré que la conversion n'évolue plus après 16 heures de réaction. Les meilleures conditions requièrent donc le toluène comme solvant et une quantité stœchiométrique de carbonate de potassium pendant 16 heures.

Une généralisation à d'autres alcools benzyliques a été envisagée. Dans le cas des cycles aromatiques riches en électron, les conversions sont généralement modestes voir bonnes quelque soit la position du substituant sauf dans le cas du composé di-méthoxy. Par contre, pour les cycles aromatiques pauvres en électrons la conversion est bien plus faible (Schéma 16).

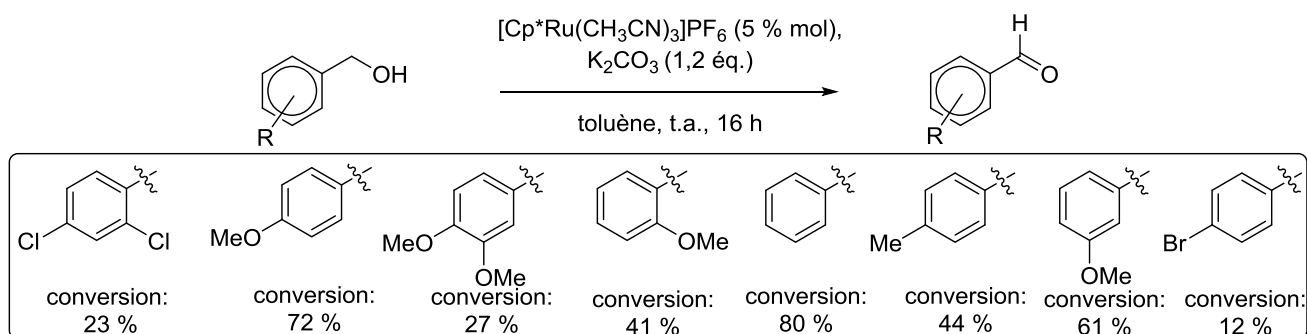


Schéma 16 : Généralisation de la réaction d'oxydation

Le résultat le plus intéressant est celui obtenu avec un diol aromatique. Après 16 heures à température ambiante, nous n'observons pas le signal caractéristique de l'aldéhyde en RMN ^1H mais un autre composé dont la structure a été attribuée à une lactone. Cette lactone doit résulter de l'oxydation d'une des deux fonctions alcools en aldéhyde accompagnée de la formation du lactol qui est ensuite oxydé. La présence du diol de départ et l'absence de lactol dans le brut réactionnel indique que le $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ doit oxyder plus facilement la fonction lactol que la fonction alcool benzylique (Schéma 17). La lactone est obtenue avec un rendement de 41 % après purification. Un résultat similaire a été observé par Ikariya *et al.* avec leurs complexes $\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{PN})$.³⁹

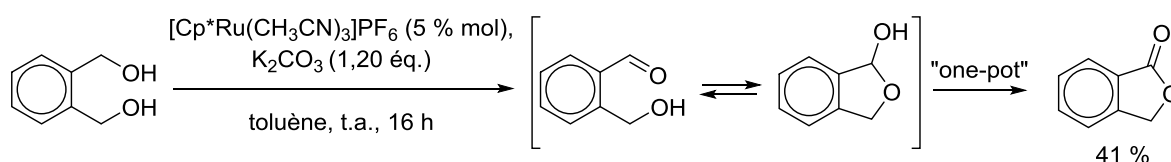


Schéma 17 : Formation de la lactone *via* une double oxydation successive

Ce résultat est particulièrement intéressant compte tenu que le motif lactone se rencontre dans de nombreuses molécules naturelles ayant un large spectre d'activités biologiques (Figure 10).^{40,41}

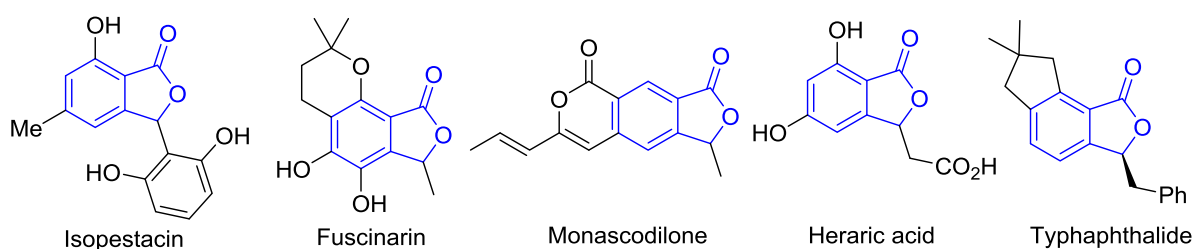


Figure 10 : Quelques phthalides présents dans la nature

En vue d'étudier la portée et les limites de cette nouvelle séquence réactionnelle, des lactols diversément substitués ont été synthétisés. L'étape d'oxydation a été réalisée en présence de 5 % molaire de catalyseur dans le toluène à température ambiante. Au bout de 2 heures la conversion en lactone est complète ce qui confirme bien l'efficacité du $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ pour la réaction d'oxydation de lactols (Schéma 18). A noter que les rendements des lactones obtenues sont modérés à cause de problèmes d'instabilité liés à la purification.

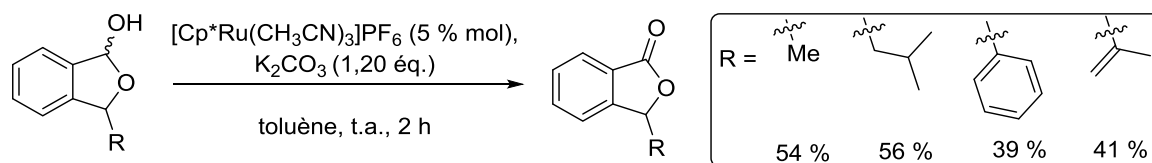


Schéma 18 : Oxydation de lactols avec le $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$

Nous avons émis l'hypothèse que cette oxydation de lactol devait s'accompagner de la formation *in situ* d'un hydrure de ruthénium dont on pourrait profiter de la réactivité pour effectuer une étape supplémentaire telle qu'une réaction d'isomérisation. Pour valider ce concept, il nous fallait synthétiser un lactol possédant une double liaison terminale non substituée dans le squelette.

1.2.1 Validation du concept

La voie de synthèse envisagée est décrite dans la littérature.⁴² Cette dernière débute avec une monoprotection du phthalaldéhyde commercial sous forme d'un acétal avec du 1,3-propanediol et une quantité catalytique d'APTS dans un montage de Dean-Stark pour éliminer l'eau formée. L'aldéhyde mono protégé **1a** est obtenu avec un rendement de 84 % après purification. L'addition du chlorure de vinyle magnésium sur **1a** donne l'alcool allylique **2a** avec un rendement satisfaisant de 74 %. Enfin, la déprotection de l'acétal suivie de la cyclisation en présence d'APTS fournit le lactol **3a** avec un rendement de 54 %, en équilibre avec 2 % d'aldéhyde résultant de la forme ouverte du lactol (Schéma 19).

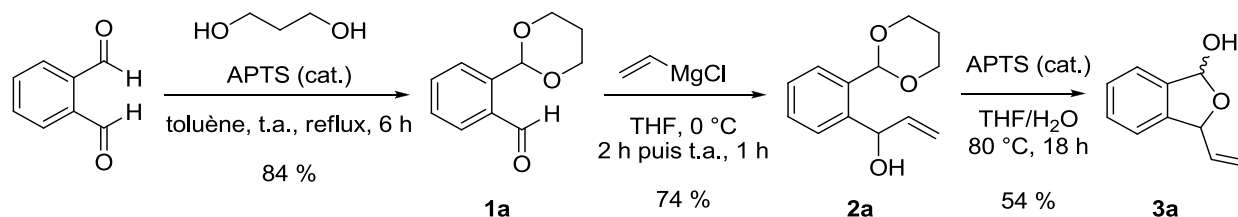


Schéma 19 : Synthèse du substrat modèle

A température ambiante en présence de 5 % molaire de $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$, nous observons uniquement une oxydation du lactol **3a** en lactone mais pas d'isomérisation de la double liaison. Ce problème de réactivité de l'hydrure peut être contourné par un chauffage à 80 °C durant 20 heures qui permet d'obtenir majoritairement la lactone **5a** avec isomérisation de la double liaison (Schéma 20). Le composé est obtenu avec un rendement de 40 % après purification sous la forme d'un mélange d'isomères, majoritairement Z. Ceci a été confirmé par rapport aux résultats décrits dans la littérature.⁴³ En ce qui concerne l'isomère Z, le signal du proton de l'oléfine est un quadruplet avec une constante de couplage de 7,6 Hz et un déplacement chimique de 5,68 ppm. Dans le cas de l'isomère E, la constante de couplage est la même mais le déplacement chimique est de 5,98 ppm.

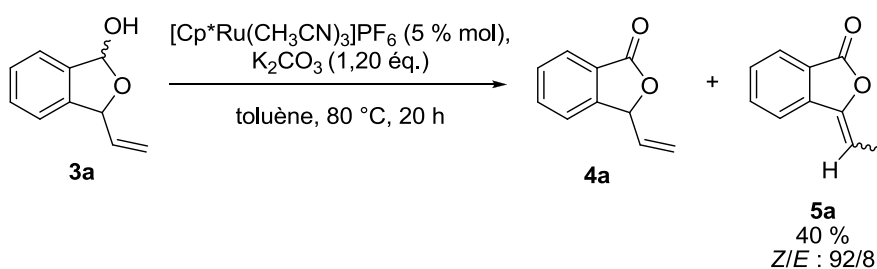


Schéma 20 : Réaction d'oxydation/isomérisation rédox

Nous avons par ailleurs mené une étude cinétique de cette réaction montrant que **4a** apparaît dans un premier temps et que la quantité de **5a** augmente de façon simultanée avec une baisse de la quantité de **4a** ce qui constitue un premier indice pour la compréhension du mécanisme (Figure 11).

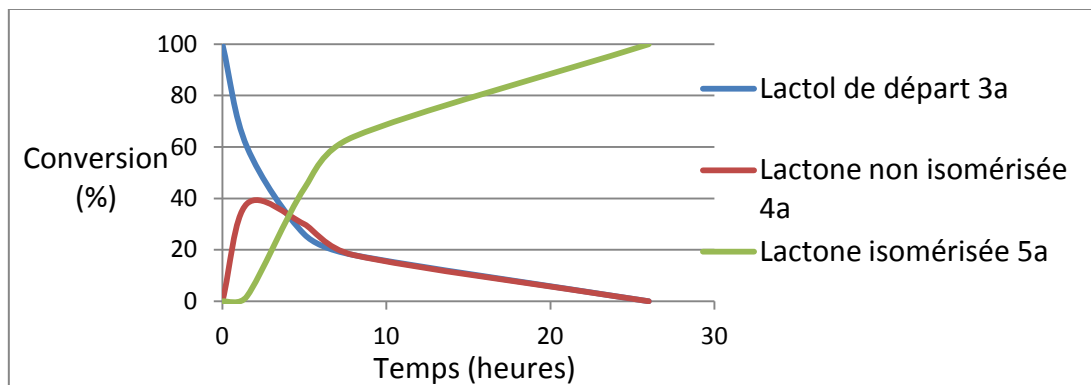


Figure 11 : Cinétique de la réaction d'oxydation/isomérisation rédox

L'introduction d'un atome de deutérium sur le substrat est une méthode courante pour la compréhension de mécanismes complexes. Nous avons envisagé cette possibilité dans notre cas, en réduisant sélectivement la lactone **4a** en lactol avec NaBD_4 . Malheureusement, malgré toutes nos tentatives, la réduction conduit majoritairement au produit qui résulte de la réduction de la cétone intermédiaire (Schéma 21).

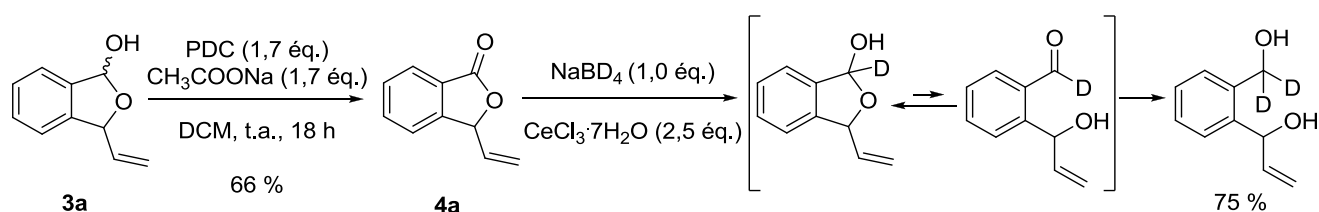


Schéma 21 : Tentative infructueuse pour synthétiser le lactol deutéré

Afin d'apporter des éléments à la compréhension du mécanisme, nous avons effectué différentes modifications sur le substrat.

- Le substrat a tout d'abord été silylé afin de protéger la fonction hémiacétal. La silylation est réalisée avec un rendement quantitatif. Le lactol protégé **6a** est soumis à l'action du catalyseur $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ dans les conditions qui permettent la migration de la double liaison. Puisqu'aucune réaction ne se produit, la fonction hémiacétal libre semble absolument nécessaire pour générer l'hydruire de ruthénium responsable de l'isomérisation (Schéma 22).

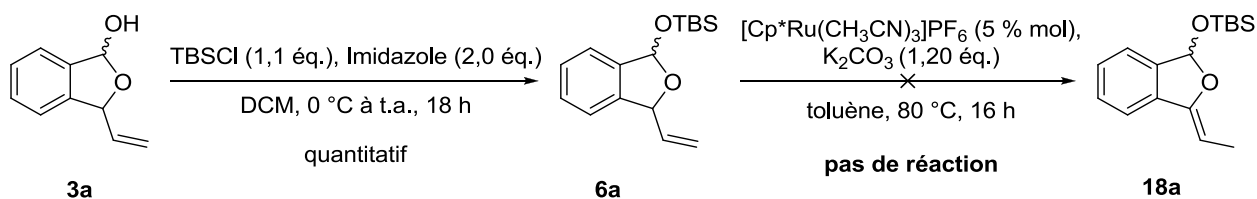


Schéma 22 : Isomérisation impossible du lactol protégé

- La migration de la double liaison a été tentée sur la lactone **4a**, produit intermédiaire lors du processus catalytique (Schéma 23). Nous n'observons aucune réaction, ce qui vient conforter l'hypothèse selon laquelle la première étape de notre processus catalytique doit être la génération de l'hydruire par la présence de la fonction hémiacétal, pour conduire dans une deuxième étape à l'isomérisation de la double liaison.

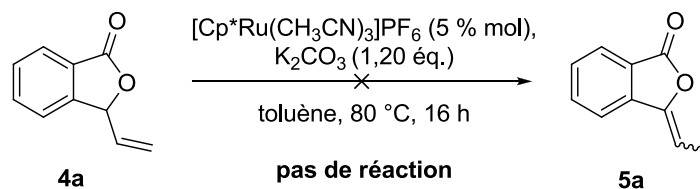


Schéma 23 : Isomérisation impossible de la lactone

Les résultats précédents nous ont donc amené à proposer le mécanisme suivant : la première étape pourrait être une coordination du ruthénium par l'oxygène. Une β -élimination formerait ensuite un hydruire de ruthénium. L'étape suivante devrait être une addition de l'hydruire sur l'oléfine terminale et la formation d'un complexe π -allylique qui pourrait être en équilibre avec la forme ouverte. Après re-protonation, on obtiendrait alors la lactone insaturée de configuration Z préférentiellement (Schéma 24).

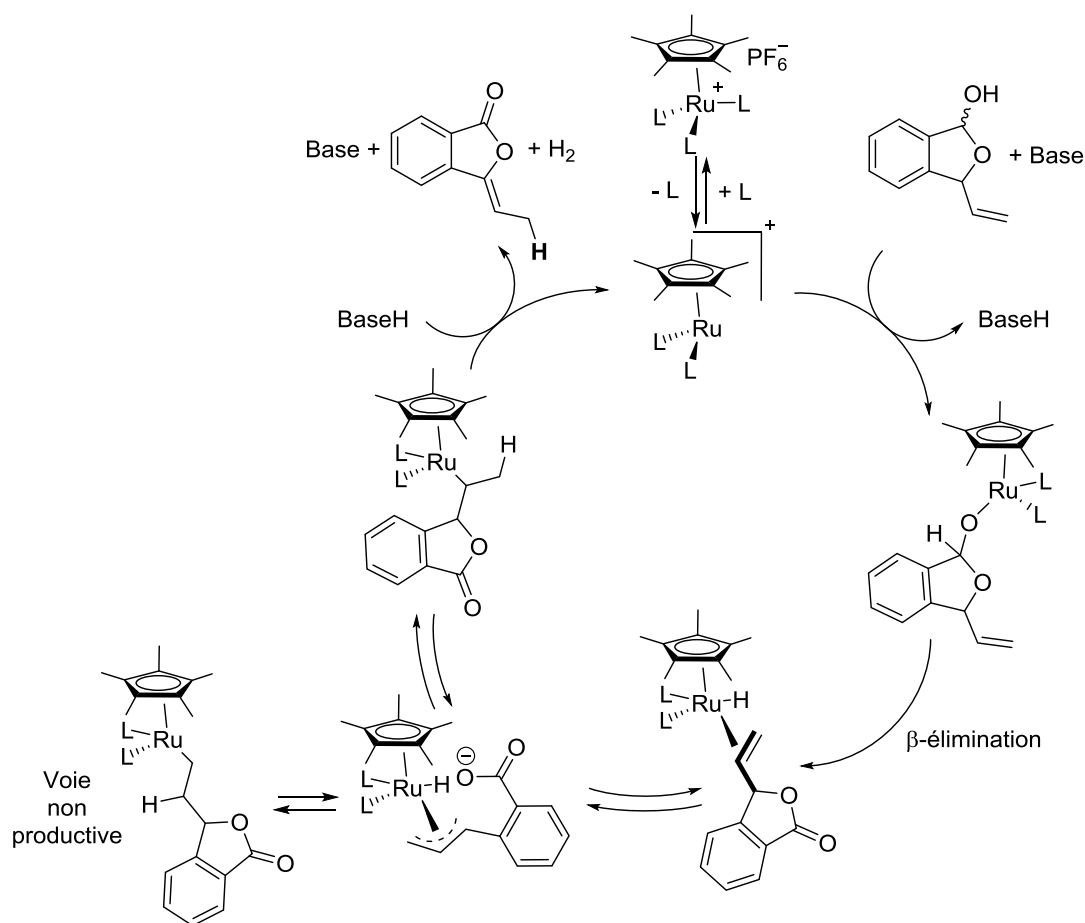


Schéma 24 : Mécanisme proposé pour la séquence oxydation/isomérisation

1.3 Portée et limite de notre méthodologie

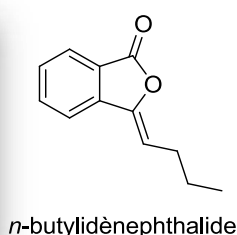


Figure 12 : L'*Angelica Sinensis* et la BdPh

La *n*-butylidènephthalide (BdPh) est extraite de l'*Angelica Sinensis* (Figure 12).⁴⁴ Cette plante est utilisée depuis des milliers d'années dans la médecine chinoise traditionnelle pour ses propriétés antispasmodiques. Elle est notamment utilisée pour traiter des problèmes intestinaux ou gynécologiques. Cette molécule présente une fonction lactone avec une double liaison exocyclique. Les deux isomères existent dans la nature.

De nombreuses études sur l'activité biologique de la BdPh ont été effectuées. L'une des premières date de 1987, les propriétés d'antiagrégant plaquettaire de la BdPh sont alors découvertes.⁴⁵ Ko *et al.* ont publié en 1994 une des études les plus complètes.⁴⁶ Ils ont notamment confirmé l'activité antispasmodique mais ont également détecté une dilatation des vaisseaux coronariens chez le rat. En 1995, Mimura *et al.* publient une étude intéressante sur l'inhibition de la prolifération des cellules composant les parois des vaisseaux sanguins (SMC) chez la souris (cette prolifération anarchique peut causer l'athérosclérose,⁴⁷ source de décès notamment dans les pays industrialisés).⁴⁸ La meilleure activité est décelée avec un analogue di-hydroxylé de la BdPh (Figure 13).

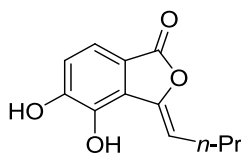


Figure 13 : Analogue de la BdPh actif contre la prolifération des SMC

Kadota *et al.* exploitent les propriétés lipophiliques des molécules appartenant à la famille des phthalides.⁴⁹ Par application cutanée sur la souris, la BdPh est rapidement délivrée au foie, aux poumons et aux reins. Elle est ensuite parfaitement métabolisée pour être rejetée dans les urines sous la forme d'une cystéine. Ces résultats ouvrent une voie intéressante pour la conception d'un médicament. La première étude sur l'activité de la BdPh sur les cellules de la glioblastome multiforme (GBM – tumeur du cerveau) est publiée en 2006.⁵⁰ Ils ont confirmé *in vitro* que la BdPh induit l'apoptose des cellules cancéreuses de la GBM humaines. Ils ont testé avec succès la BdPh sur le rat, les tumeurs présentent alors une diminution de leur volume. En 2011, Yeh *et al.* ont publié une étude montrant également que la BdPh induisait l'apoptose et limitait l'angiogenèse.⁵¹ En 2012, c'est contre les souches cancéreuses des cancers de la gorge et de la prostate que la BdPh a montré une activité d'apoptose.^{52,53}

Quand bien même la BdPh est un composé bioactif, peu d'études de relation structure-activité ont été réalisées. C'est pourquoi, il nous semblait intéressant de développer une synthèse d'analogues *via* notre stratégie. Une collaboration a donc été réalisée avec la plateforme ImPACCell sur le campus de Rennes 2 afin de tester les molécules synthétisées sur différentes cellules cancéreuses.

Nous présentons dans ce qui suit un aperçu des différentes stratégies qui ont permis de synthétiser ce produit naturel dans la littérature.

1.3.1 Synthèses existantes

La première synthèse a été décrite en 1966 en utilisant la réaction de Castro-Stephens.⁵⁴ La réaction entre l'acide 1-iodobenzoïque et le *n*-propyl acétylénure de cuivre conduit à un mélange de deux produits dans un ratio 60/40, la 3-*n*-propylisocoumarine et la lactone désirée qui est obtenue minoritairement. En 1989, Shibasaki *et al.* ont rapporté une stratégie basée sur l'insertion de CO sur un substrat convenablement fonctionnalisé.⁵⁵ La réaction nécessite une atmosphère de monoxyde de carbone dans des conditions dures en présence de palladium (Schéma 25). En 1997, une méthode utilisant l'anhydride phthalique comme substrat est décrite. La réaction du *n*-BuLi suivie d'une déshydratation avec de l'APTS fournit la (Z)-BdPh avec un rendement de 56 % sur deux étapes (Schéma 25).⁵⁶ En 2007, à partir du même substrat que précédemment, l'addition d'un dialcyle de cadmium suivie d'une déshydratation fournit la lactone insaturée désirée (Schéma 25).⁴³ Enfin en 2000, une méthode basée sur une hétéro-annulation a été développée en partant du dérivé triflate de l'acide 1-hydroxybenzoïque. De cette manière, la BdPh a été synthétisée avec un faible rendement (Schéma 25).⁵⁷

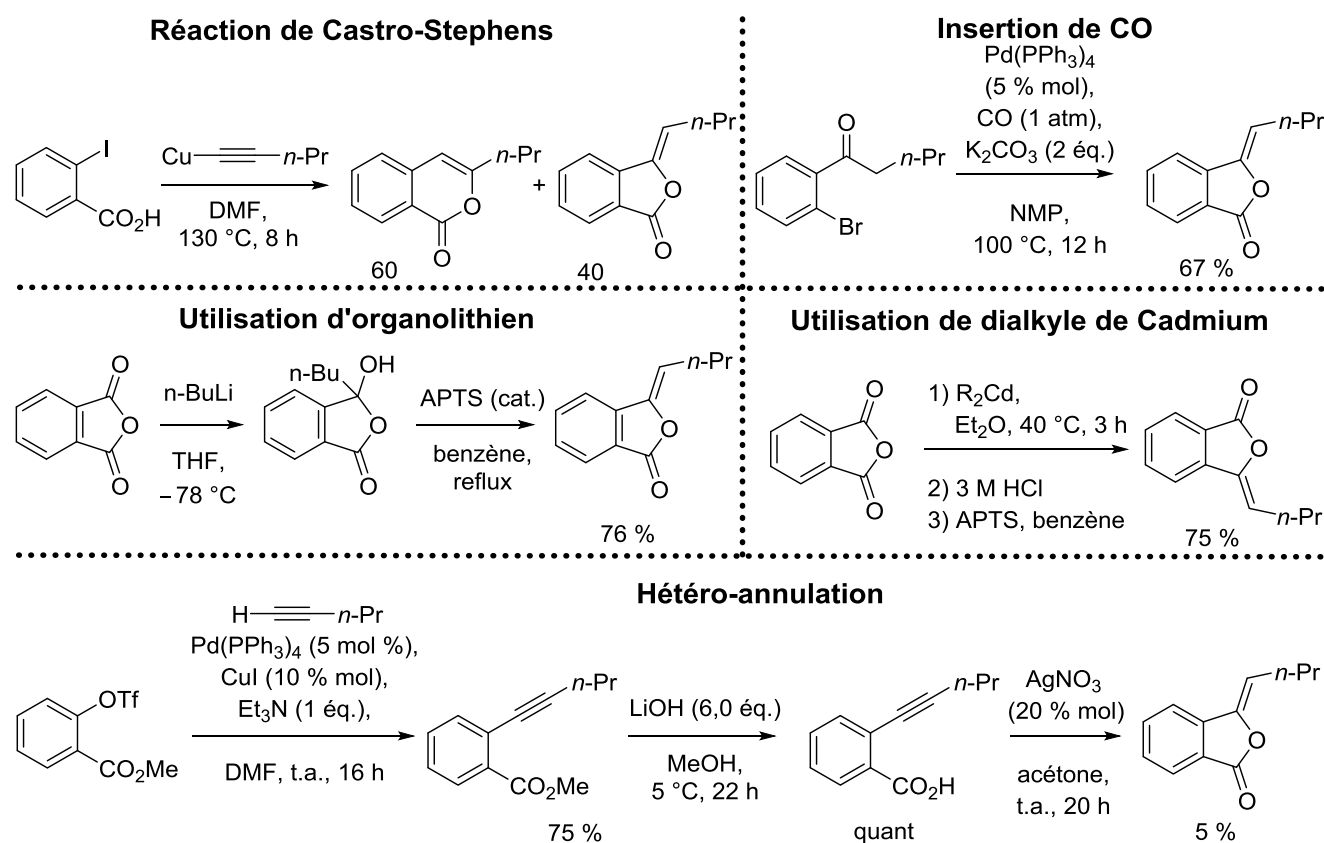


Schéma 25 : Différentes voies d'accès à la BdPh

Cependant l'hétéro-annulation souffre bien souvent d'un manque de sélectivité. En effet, la cyclisation de l'acide carboxylique sur l'alcyne intermédiaire peut donner des mélanges entre le phthalide et la coumarine. Des travaux très récents ont révélé qu'il était possible de faire cette réaction de manière sélective avec du Pd/C dans le dioxane.⁵⁸

1.3.2 Synthèse d'analogues de la BdPh

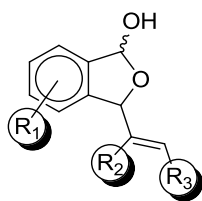


Figure 14 : Diversification en R_1 , R_2 et R_3

La synthèse que nous proposons pour la BdPh n'est pas la plus performante en considérant ce qui précède. Pour autant, notre stratégie permet d'accéder à des produits variés. Dans le cadre d'une étude de relation structure activité, nous avons imaginé 4 voies différentes pour introduire de la diversité moléculaire sur R_1 , R_2 et R_3 (Figure 14).

- **Via une réaction de métathèse croisée d'oléfines (Variation en R_3)**

La première méthode consiste à faire une métathèse croisée entre **3a** préparé précédemment et une oléfine terminale. Le lactol est mis en solution avec du Grubbs II et un alcène terminal. Après 18 heures au reflux dans le dichlorométhane, le lactol désiré est obtenu avec une double liaison exclusivement de configuration *E* dans le cas de **3c**. Dans les autres cas, la mesure du ratio *E/Z* se révèle délicate par RMN ^1H (Schéma 26).

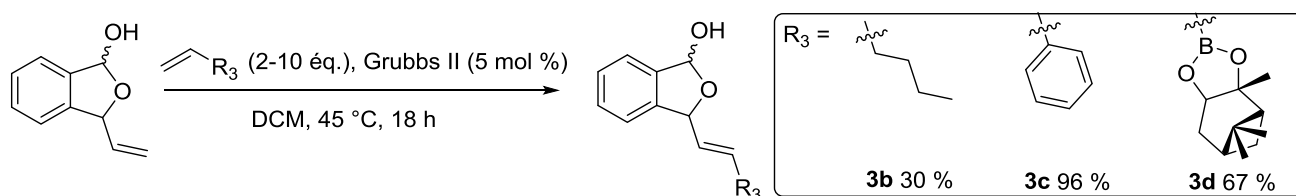


Schéma 26 : Synthèse de lactols par métathèse croisée

- **Via l'utilisation d'organomagnésien (Variation en R_2)**

Après mono-protection du phthalaldéhyde commercial, l'addition du bromure d'isopropényle magnésium à 0 °C dans le THF fournit l'alcool allylique **2e** avec un rendement satisfaisant de 75 %. La déprotection/cyclisation en milieu acide donne le lactol **3e** avec un rendement acceptable de 69 % après purification (Schéma 27).

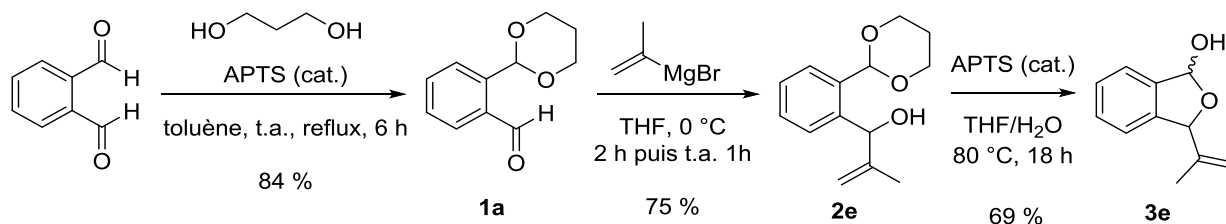


Schéma 27 : Addition d'un organomagnésien sur le phthalaldéhyde

- **Via une réaction de Morita-Baylis-Hillman (Variation en R_2)**

Le dialdéhyde commercial est mélangé avec du DABCO et le méthyle acrylate à température ambiante pour donner après 20 heures le lactol **3f** avec un rendement de 96 % après purification en équilibre avec 2 % d'aldéhyde résultant de la forme ouverte du lactol (Schéma 28).

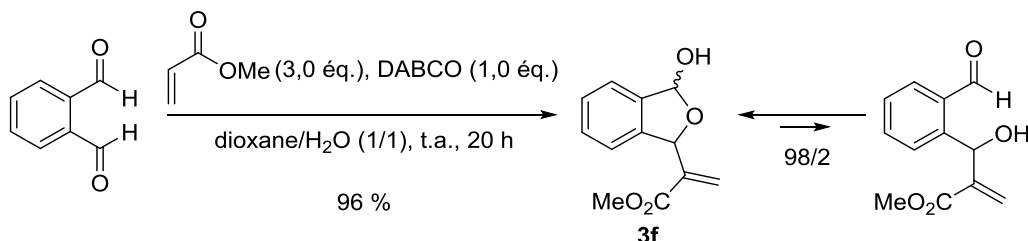


Schéma 28 : Synthèse d'analogue de la BdPh par la réaction de Morita-Baylis-Hillman

• **Via une réaction d'échange halogène-métal (variation en R₁)**

Les phthalaldéhydes commerciaux étant peu nombreux ou peu abordables, une autre route en partant de 2-bromobenzaldéhydes a été imaginée.

La synthèse débute par la protection de l'aldéhyde avec du 1,3-propanediol en conditions acides dans un montage de Dean-Stark. Les acétals **1g-m** sont isolés avec des rendements quantitatifs. L'échange halogène métal à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ suivie de l'addition d'un aldéhyde α,β -insaturé (acroléine ou *trans*-2-penténal) fournit les alcools allyliques **2g-m** avec des rendements satisfaisants. Une étape de déprotection/cyclisation intramoléculaire conduit aux lactols **3g-m** avec des rendements de 33 à 80 % (Schéma 29). Il est à noter que **3g** est le précurseur de la BdPh.

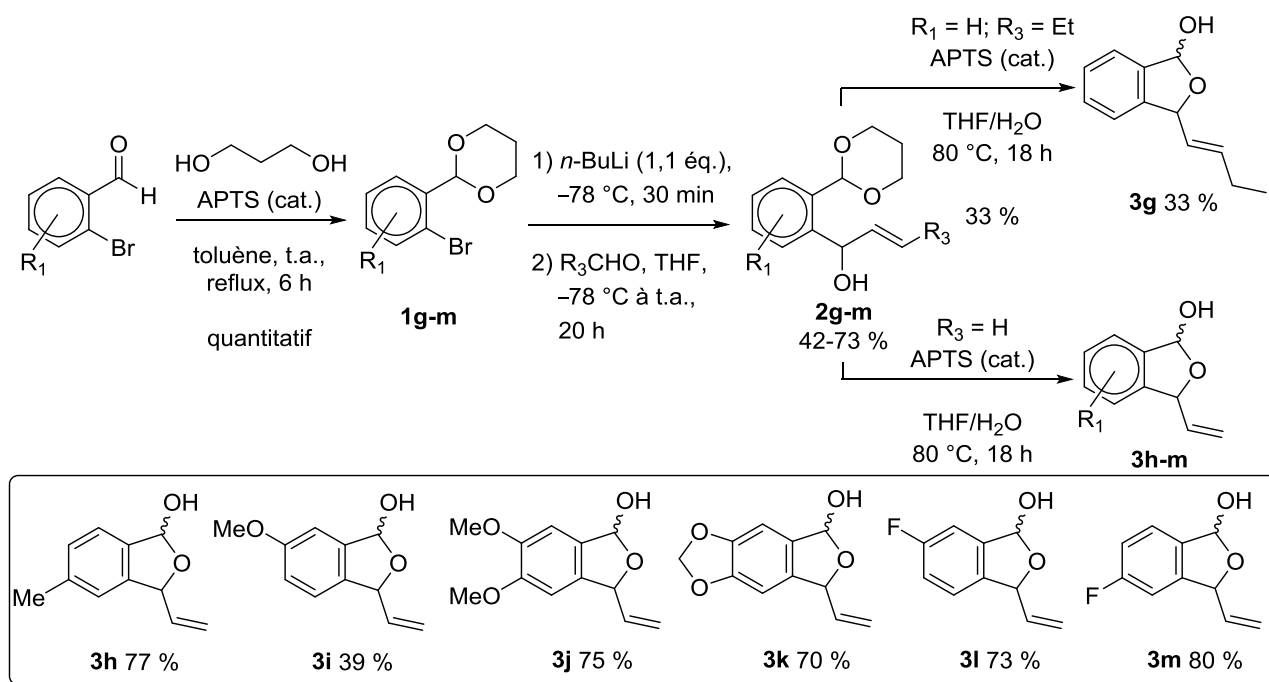
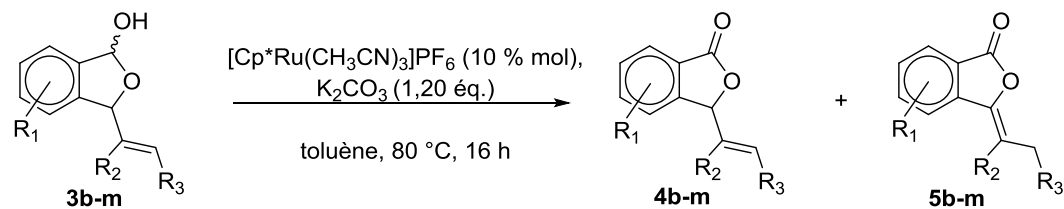


Schéma 29 : Variation des substituants sur le cycle aromatique

12 lactols diversement substitués ont donc été obtenus. Ces derniers sont tous en équilibre avec leur forme ouverte. Nous avons ensuite testé notre réaction sur les différents lactols dans les conditions précédemment décrites. Les lactols ont été mis en réaction dans le toluène à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec du carbonate de potassium (1,2 équ.) et le $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (10 % mol) (Tableau 2).

Dans tous les cas, en fin de réaction, le lactol **3** de départ n'est plus détecté par RMN ^1H . Les produits **4** et **5** sont difficiles à séparer par chromatographie ce qui a entraîné une baisse du rendement en produit purifié **5**. Les rendements obtenus ne sont donc pas révélateurs de l'efficacité de la réaction.



Entrée	3	5	Ratio 4/5	Rendement en 5	E/Z	Entrée	3	5	Ratio 4/5	Rendement en 5	E/Z
1			1/0,8	-	-	7			1/19	45 %	7/93
2			1/0	-	-	8			1/4	40 %	10/90
3			-	-	-	9			1/0,5	20 %	8/92
4			1/2,6	50 %	-	10			1/4	-	-
5			1/0	-	-	11			1/9	35 %	8/92
6			1/0,8	36 %	8/92	12			0/1	50 %	4/96

Tableau 2 : Résultats des essais d'oxydation/isomérisation sur les 12 lactols synthétisés

De bons résultats sont obtenus lorsque la double liaison est terminale et non substituée (Entrées 7-12). On peut observer toutefois une dépendance au substrat. La position des substituants sur le cycle aromatique semble avoir une influence sur le déroulement de la réaction (Entrées 11 et 12). De même, il semblerait que plus le cycle est riche en électrons, plus la réaction tandem est difficile.

Dans le cas où R_3 est aliphatique (Entrées 1 et 6), la réaction tandem s'effectue mais avec des rendements moindres. Dans le cas du produit **5b**, la conversion est totale et un ratio 1/0,8 en faveur du composé **4b** a été observé. Nous n'avons cependant pas pu le purifier correctement. Ces résultats corroborent ce qui a été décrit dans la littérature concernant la difficulté d'effectuer une réaction d'isomérisation de double liaison substituée. Il est à noter que la (*Z*)-BdPh est obtenue avec un rendement de 36 %. Dans le cas où $R_3 = \text{Ph}$ (Entrée 2), on obtient exclusivement l'oxydation en **4c** avec un rendement de 82 %. La conjugaison de la double liaison doit être le facteur limitant. Le cas où le lactol portant un vinylboronate nous permettrait d'isoler l'allylboronate **5d**. Malheureusement, dans les conditions de la réaction, on isole majoritairement le composé **5a** qui doit résulter la coupure de la liaison C–B.

Dans le cas où le substituant en position R_2 est un méthyle (Entrée 4), la réaction d'oxydation/isomérisation fournit majoritairement **5e** avec un rendement de 50 % après purification. Lorsque le substituant est un ester (Entrée 5), on ne détecte pas de trace de **5f** par RMN ^1H . On peut invoquer pour expliquer cet échec la même raison que dans le cas du phényle (Entrée 2).

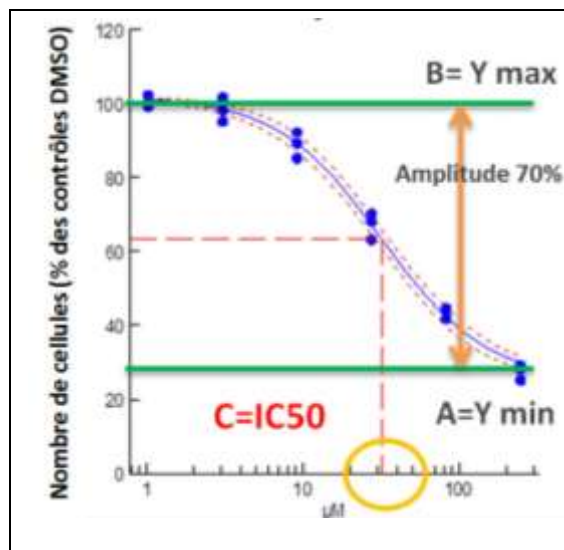
1.3.3 Tests biologiques

Les tests biologiques ont été réalisés en collaboration avec une plateforme de Rennes II. Un panel de lignées cellulaires représentatives des tissus ciblés et/ou de tumeurs sont utilisées : CaCo-2 (adénocarcinome humain du colon), HCT116 (carcinome humain du colon), HuH7 (carcinome hépatocellulaire humain), MDA-MB-231 (adénocarcinome humain du sein), NCI-H727 (adénocarcinome humain du poulmon), PC3 (adénocarcinome humain de prostate) et HaCaT (lignée de kératinocytes humains immortalisés). Ces lignées cellulaires sont obtenues auprès de l'ECACC (European Collection of Cell Cultures) et sont cultivées selon leurs recommandations. Les cellules fibroblastiques de peau humaine, utilisées comme cellules contrôles non cancéreuses, sont fournies par BIOPREDIC International (Rennes, France).

Un criblage primaire des composés à une dose unique est réalisé sur les 8 lignées cellulaires en triplicat comme suit : $2 \cdot 10^3$ cellules pour la lignée HCT116 ou $4 \cdot 10^3$ cellules pour les autres lignées sont ensemencées dans chacun des puits d'une plaque 96 puits. 24 heures après l'ensemencement, les cellules sont exposées pendant 48 heures à une concentration unique de 25 μM de chaque composé à tester. Après fixation des cellules dans un mélange 90 % éthanol/5 % acide acétique, les noyaux des cellules sont marqués par un agent intercalant de l'ADN fluorescent. Le nombre de noyaux ainsi colorés est alors déterminé avec un ArrayScan HCS Reader X1 Cellomics/Thermo Scientific.

Les composés, à une concentration de 25 μM , qui entraînent une diminution du nombre de cellules au-dessous de 60 % des cellules contrôles non traitées (DMSO 0,25 %), sont identifiés comme étant bioactifs.

Leur IC_{50} (Inhibitory Concentration à 50%) est alors déterminé comme suit (Encadré 1).



$2 \cdot 10^3$ cellules pour la lignée HCT116 ou $4 \cdot 10^3$ cellules pour les autres lignées sontensemencées dans chacun des puits d'une plaque 96 puits. 24 heures après l'ensemencement, les cellules sont exposées pendant 48 heures à des concentrations croissantes de chaque composé bioactif, 6 concentrations (0,1 μ M - 0,3 μ M - 0,9 μ M - 2,7 μ M - 8,3 μ M - 25,0 μ M) ou 8 concentrations (0,01 μ M - 0,03 μ M - 0,1 μ M - 0,3 μ M - 0,9 μ M - 2,8 μ M - 8,3 μ M - 25 μ M). Comme pour le criblage primaire, les cellules sont fixées, les noyaux colorés et comptés avec un ArrayScan HCS Reader X1 Cellomics/Thermo Scientific. La concentration de chaque composé pour laquelle une diminution de 50 % de la viabilité et/ou de la croissance cellulaire est observée, est alors calculée.

Encadré 1 : Principe de la mesure de l'IC₅₀

Afin d'apporter des éléments de comparaison, les lactones non isomérisées qui n'ont pas pu être purifiées lors de la réaction tandem, ont été préparées par oxydation directe du lactol par le PDC. Les résultats obtenus pour la mesure du pourcentage d'inhibition à 25 μ M sont reportés dans le tableau suivant. Les mesures indiquées sont des pourcentages indiquant le nombre de cellules cancéreuses encore en vie après exposition à la molécule indiquée. Les valeurs supérieures ou égales à 100 indiquent donc l'absence d'activité inhibitrice (Tableau 3).

	Moyenne							
	HCT116	PC3	MDA	NCI	HuH7	CaCo-2	HaCaT	Fibro
DMSO	100	100	100	100	100	100	100	100
Rosco	28	49	58	78	60	53	58	90
Doxo	21	47	39	77	58	54	36	80
Taxol	4	46	45	57	31	37	20	78
3a	111	109	99	121	104	122	133	109
4a	113	120	107	154	124	153	145	110
5a	127	117	115	132	104	145	147	112
3b	108	119	108	104	115	174	141	110
3c	116	109	91	181	110	154	140	108
4c	104	111	98	114	123	157	162	111
3d	125	113	95	115	106	147	148	102
3e	99	103	106	126	95	135	140	120
4e	149	114	105	133	121	159	150	110
5e	145	113	99	91	114	154	163	104
3g	109	108	103	104	102	113	123	101
4g	106	102	96	108	102	129	147	108
5g	108	111	104	122	126	156	147	107
3l	83	94	85	89	102	98	114	100
4l	142	106	97	110	97	119	128	109
5l	145	113	108	102	119	149	154	108
3m	119	108	107	110	106	131	150	109
5m	101	112	96	120	95	132	127	104
3j	106	109	92	108	96	139	110	104
4j	113	102	96	136	97	169	144	102
5j	104	121	109	124	118	143	153	110
3k	87	93	93	112	93	126	115	97

Tableau 3 : Mesure du pourcentage de cellule cancéreuse encore en vie après exposition à une molécule

Les molécules que nous avons synthétisées ne sont pas actives contre les cellules cancéreuses disponibles sur la plateforme ImPACCell puisque aucun pourcentage n'est inférieur ou égal à 60 %. Nous n'avons donc pas donné de suite à la possibilité de réaliser une étude de relation structure activité.

1.3.4 Vers les cycles à 6 chaînons

Dans un deuxième temps, nous avons voulu adapter notre stratégie afin de former des lactones à 6 chaînons en partant de l'hypothèse que la double liaison migrerait plus facilement car le cycle formé serait moins tendu. Les molécules formées seraient donc des analogues proches de la famille des coumarines et des iso-coumarines. A l'instar des phthalides, ces molécules sont très présentes dans la nature et possèdent également un large spectre d'activités biologiques (Figure 15).⁵⁹⁻⁶¹

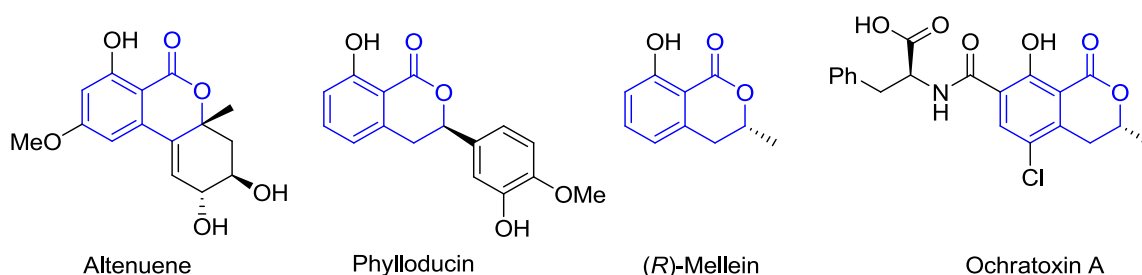


Figure 15 : Quelques iso-coumarines présentes dans la nature

Pour ce faire, nous avons synthétisé deux types de lactols. Nous avons délibérément choisi de ne pas fonctionnaliser l'oléfine afin que l'isomérisation soit la plus facile possible (Figure 16) :

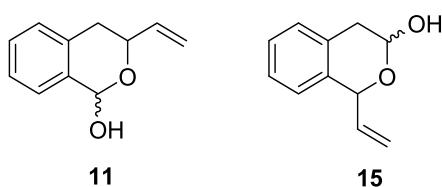


Figure 16 : Lactols à 6 chaînons

La synthèse commence par une réaction de Wittig entre le 1-bromobenzaldéhyde et le chlorure de (méthoxyméthyl)triphenylphosphonium pour donner l'alcène **8** avec un rendement quantitatif. L'hydrolyse en milieu acide donne l'aldéhyde **9** avec un rendement de 82 %. L'addition du chlorure de vinylmagnésium fournit l'alcool allylique **10** avec un rendement satisfaisant de 75 %. Il s'est avéré que la dernière étape d'échange halogène métal ne nécessite pas de groupement protecteur. Avec un large excès de *n*-BuLi, il est possible de réaliser successivement la réaction de formylation et la cyclisation lors du traitement en milieu acide.⁶² Le lactol **11** est isolé avec un bon rendement de 90 % (Schéma 30).

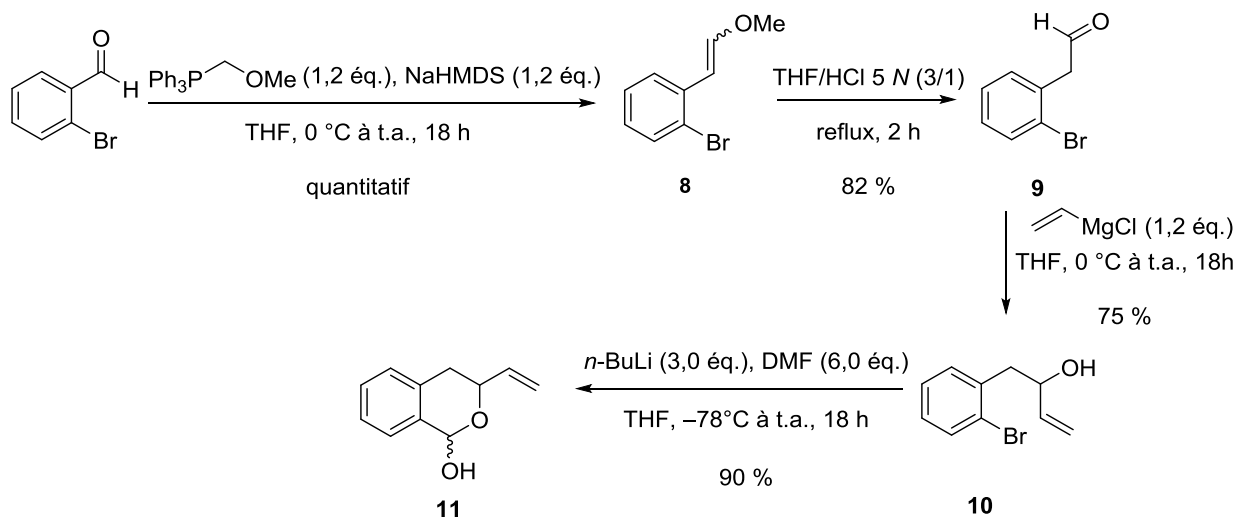


Schéma 30 : Synthèse du premier lactol 11

La synthèse du lactol **15** commence comme précédemment par la synthèse de l'intermédiaire **8**. La formation de l'acétal **12** en milieu acide dans le méthanol s'effectue avec un rendement quantitatif.⁶³ La réaction d'échange halogène métal suivie de l'ajout d'acroléine fraîchement distillée permet d'obtenir l'alcool allylique **13** avec un rendement modéré de 50 %. La déprotection finale s'est avérée délicate. Un protocole séquentiel est requis, l'acétal est clivé en présence d'APTS pour donner un mélange de produits **14/15** dont majoritairement **14**. Après purification, **14** est à son tour transformé en **15** dans un mélange THF/HCl 2 N (Schéma 31).

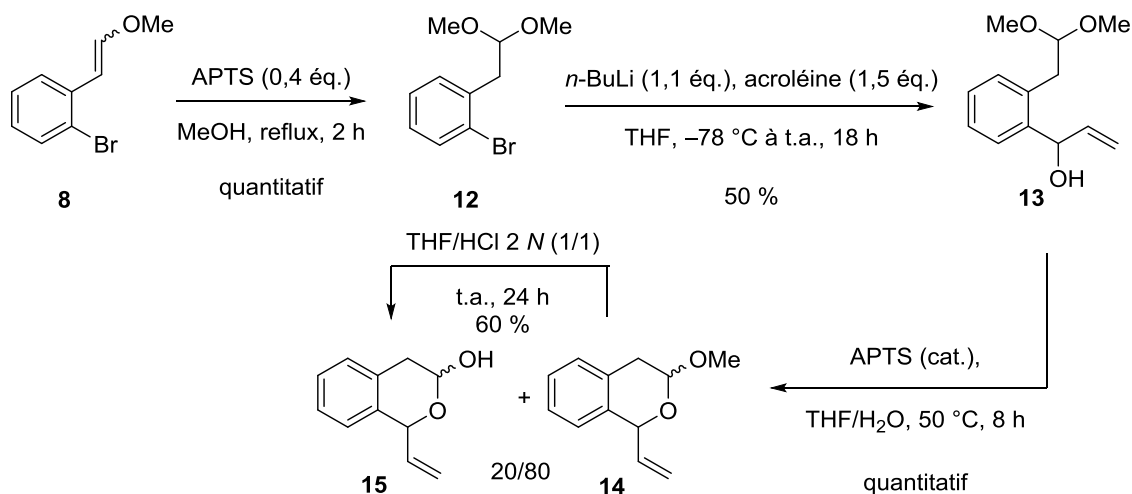


Schéma 31 : Synthèse du second lactol 15

Les deux lactols ont été évalués dans la réaction tandem. Le lactol **11** est transformé après 20 heures en lactone **16** mais la double liaison n'a pas migré. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que l'oléfine après migration ne serait pas stabilisée par conjugaison avec le cycle aromatique. Le résultat obtenu avec le lactol **15** est plus surprenant puisque la migration de la double liaison n'est toujours pas observée et la conversion en produit oxydé est faible. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le proton en α de la fonction OH est moins propice à la β -élimination, contrairement à lorsqu'il est en position benzylique (Schéma 32).

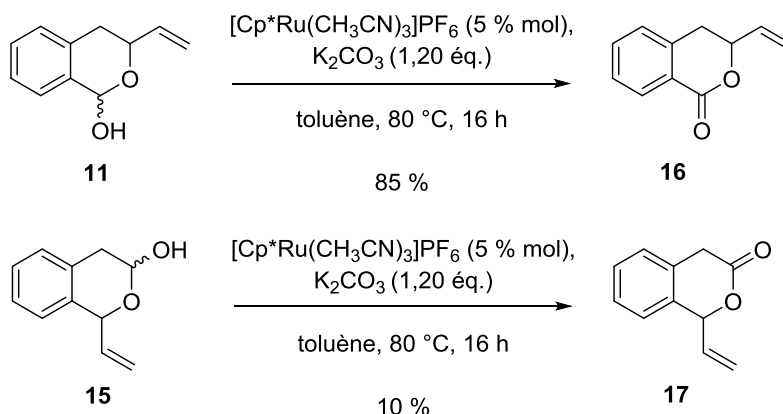


Schéma 32 : Tentative infructueuse d'oxydation/isomérisation des lactols 11 et 15

2 Tandem isomérisation/aldolisation intramoléculaire catalysée au ruthénium

Nous avons voulu explorer la possibilité de faire une autre réaction tandem avec les mêmes substrats. En effet, un lactol peut être en équilibre avec sa forme ouverte, qui comporte dans la même molécule une fonction aldéhyde et un alcool allylique. Or il est connu que l'isomérisation des alcools allyliques par des métaux de transition peut s'effectuer *via* un intermédiaire énoate (ou éno) suffisamment réactif pour réagir sur une fonction aldéhyde de manière intermoléculaire (Schéma 33).

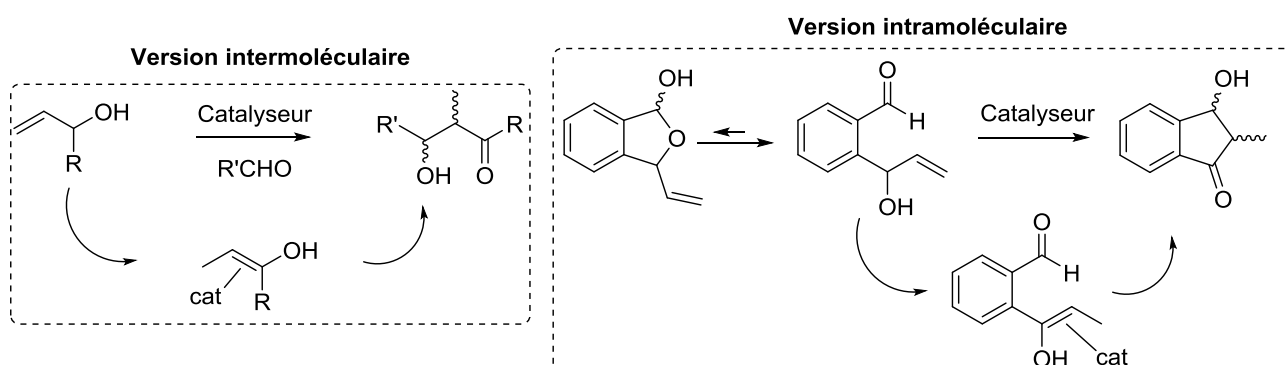


Schéma 33 : Principe de l'isomérisation/aldolisation inter- et intramoléculaire

Cette stratégie a été très peu étudiée en version intramoléculaire et quelque soit le métal utilisé. Cette réaction tandem à partir d'hémiacétals cycliques nous permettrait d'accéder à des molécules appartenant aux familles des indanones et des indénones, structures très fréquentes dans la nature ainsi que parmi les produits utilisés en pharmacie (Figure 17).

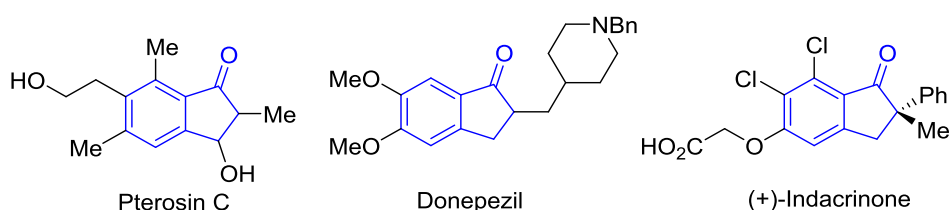


Figure 17 : Quelques exemples de molécules portant un noyau indanone

2.1 Rappels bibliographiques

Il y a de nombreux exemples d'isomérisation/aldolisation intermoléculaire dans la littérature. L'usage de complexes de fer et de nickel est le plus fréquent.^{36,64}

Le mécanisme peut être décrit de la façon suivante : la première étape est la coordination du catalyseur sur l'alcool allylique suivie de la formation d'un complexe π -allylique. L'énol formé lors de la réaction d'isomérisation peut être piégé par un aldéhyde dans le milieu pour donner le produit d'aldolisation. L'autre produit qui peut se former provient de la tautomérisation de la forme énol qui n'aurait pas réagi (Schéma 34).

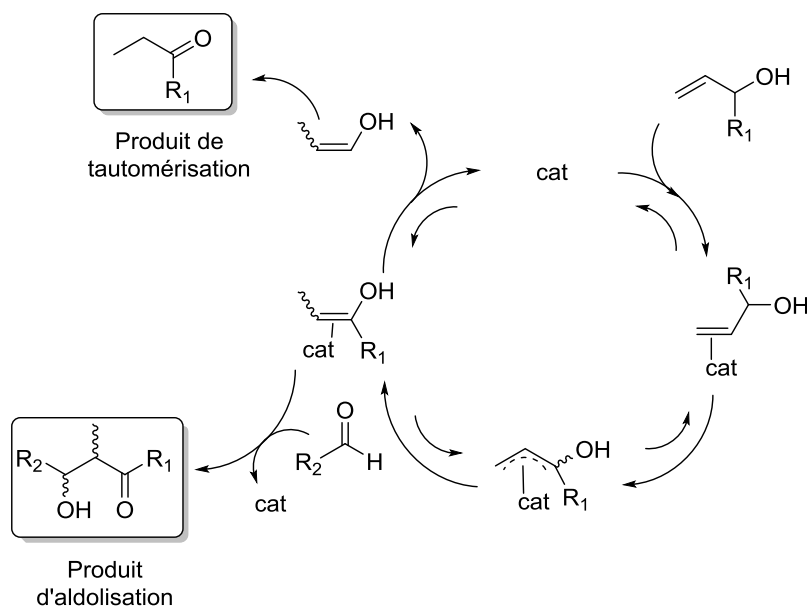


Schéma 34 : Mécanisme de la réaction d'isomérisation/aldolisation

Dans ce court rappel bibliographique, nous nous intéresserons uniquement aux réactions d'isomérisation/aldolisation intramoléculaires.

En 2007, Grée *et al.* ont publié une version intramoléculaire de cette réaction à partir de lactols diversement substitués avec un catalyseur au nickel. L'introduction d'un groupement protecteur est nécessaire pour avoir de meilleurs rendements (Schéma 35).⁴² La même année, ils ont appliqué la même stratégie à des furanoses vinyliques pour les transformer en cyclopenténones.⁶⁵

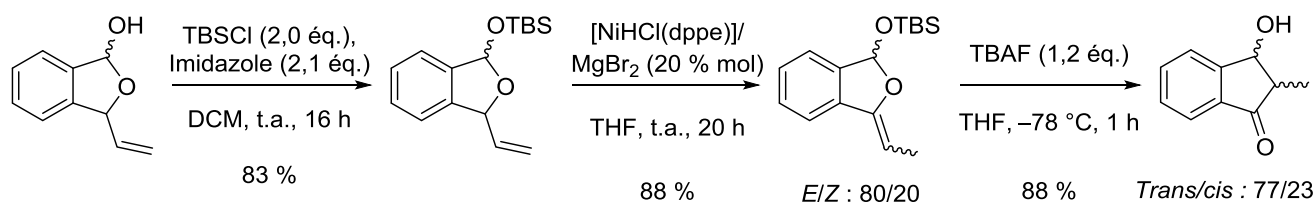


Schéma 35 : Formation d'indanones à partir de lactols

En 2009, la même équipe a étendu cette méthodologie à la formation de composés bicycliques.⁶⁶ Dans ce cas, la molécule formée possède deux centres stéréogènes dont la configuration relative est contrôlée. Les rendements obtenus sont satisfaisants pour ce type de réaction. De plus, dans ce cas précis, la protection par un groupement TBS n'est pas nécessaire (Schéma 36).

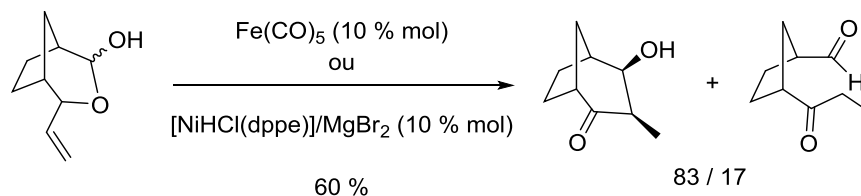


Schéma 36 : Formation de composés bicycliques

Ils ont aussi appliqué cette réaction tandem à la synthèse totale de deux molécules appartenant à la famille des gabosines (Schéma 37).^{67,68} La synthèse commence avec une isomérisation/aldolisation intramoléculaire suivie d'une déshydratation, la 4-*épi*-gabosine A est obtenue après déprotection des groupements benzyliques avec du FeCl₃ tandis que la 4-*épi*-gabosine B est obtenue *via* une hydrogénation catalytique.

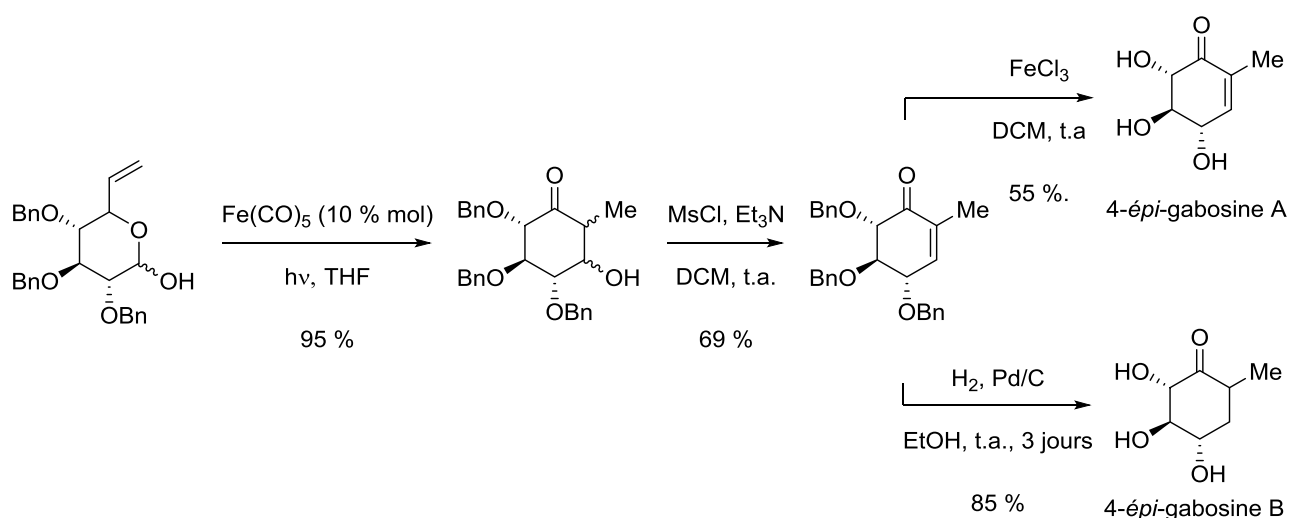


Schéma 37 : Synthèse de deux gabosines naturelles

Récemment, ils ont appliqué cette stratégie à la synthèse de 3-pipéridone et de 3-pipéridole.⁶⁹ A partir d'hydroxymorpholines, il est possible d'accéder *via* une séquence isomérisation/aldolisation/déshydratation aux 3-pipéridones correspondantes. Une réduction dans les conditions de Luche fournit les 3-pipéridoles avec des rendements corrects (Schéma 38).

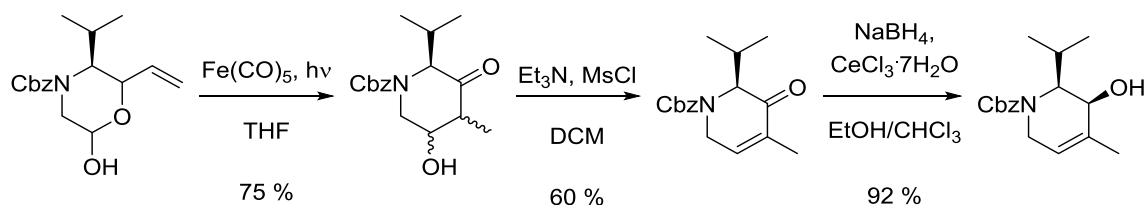


Schéma 38 : Obtention de 3-pipéridone et de 3-pipéridole à partir d'hydroxymorpholines

2.2 Mise au point de la réaction tandem

Parmi les hydrures de ruthénium qui seraient susceptibles d'isomériser notre substrat, les catalyseurs de métathèse ont attiré notre attention. La métathèse d'oléfine est une réaction récente en chimie organique, et un des sous-produits possibles peut résulter d'une réaction d'isomérisation. En 2002, Prunet *et al.* sont les premiers à détecter cette réaction parasite lors d'une tentative d'une métathèse cyclisante pour former un cycle à 8 chaînons (Schéma 39).⁷⁰

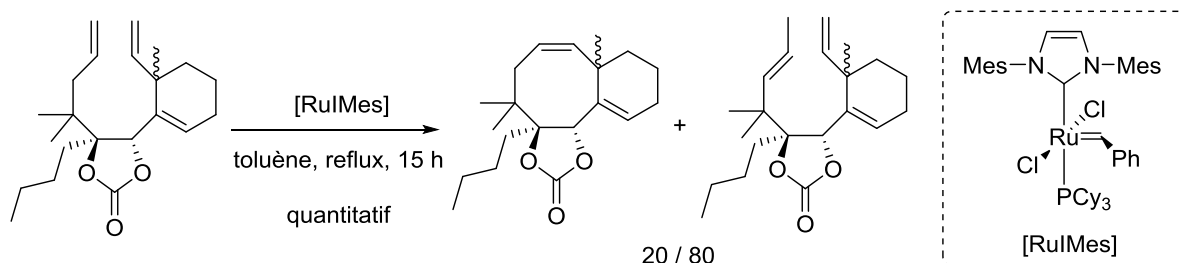


Schéma 39 : Premier exemple d'isomérisation d'une oléfine lors d'une synthèse totale

La même année, au cours d'une étude sur les carbènes de Fisher, l'équipe de Grubbs a montré que certains de ces carbènes étaient instables et pouvaient se dégrader sous la forme d'un hydrure par l'intermédiaire d'un mécanisme inconnu (Schéma 40).⁷¹ En 2003, un hydrure est mis en évidence par Grubbs *et al.* lors du lavage du Grubbs II avec du méthanol.⁷²

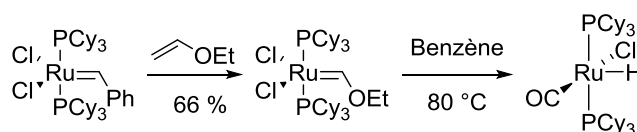


Schéma 40 : Première caractérisation d'un hydrure issu d'un catalyseur de métathèse

Nishida exploite cette propriété en 2006 pour entreprendre une isomérisation douce d'allylamine. L'ajout de vinyloxytriméthylsilane sur le Grubbs II fournit un complexe de Fischer instable qui se dégrade en hydrure dans le milieu et catalyse la migration de la double liaison (Schéma 41).⁷³

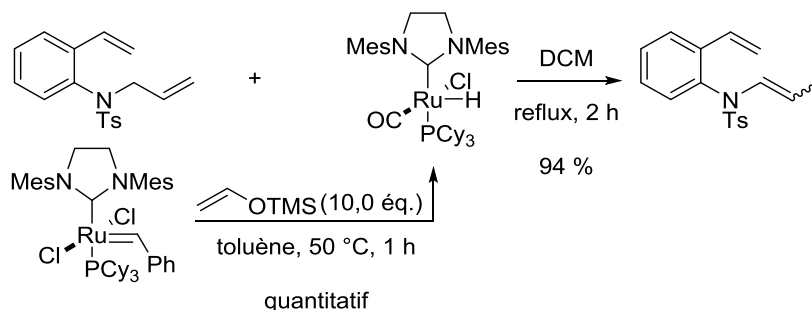


Schéma 41 : Utilisation d'hydrure de ruthénium pour catalyser une migration de double liaison

Hanessian *et al.* ont montré que la réaction d'isomérisation d'alcènes terminaux avec du Grubbs II au reflux du méthanol est possible. Il prouve par ailleurs, que cette réaction semble être généralisable à un grand nombre de substrats.⁷⁴

Ceci indique qu'il est possible de générer l'hydru de ruthénium à partir de catalyseurs de métathèse de deux manières différentes, soit dans le méthanol, soit en ajoutant du vinyloxytriméthylsilane dans le dichlorométhane.

2.3 Validation du concept

Nous avons donc sélectionné une série de catalyseurs, certains commerciaux et d'autres provenant de la recherche de la société Omega Cat System (Figure 18).

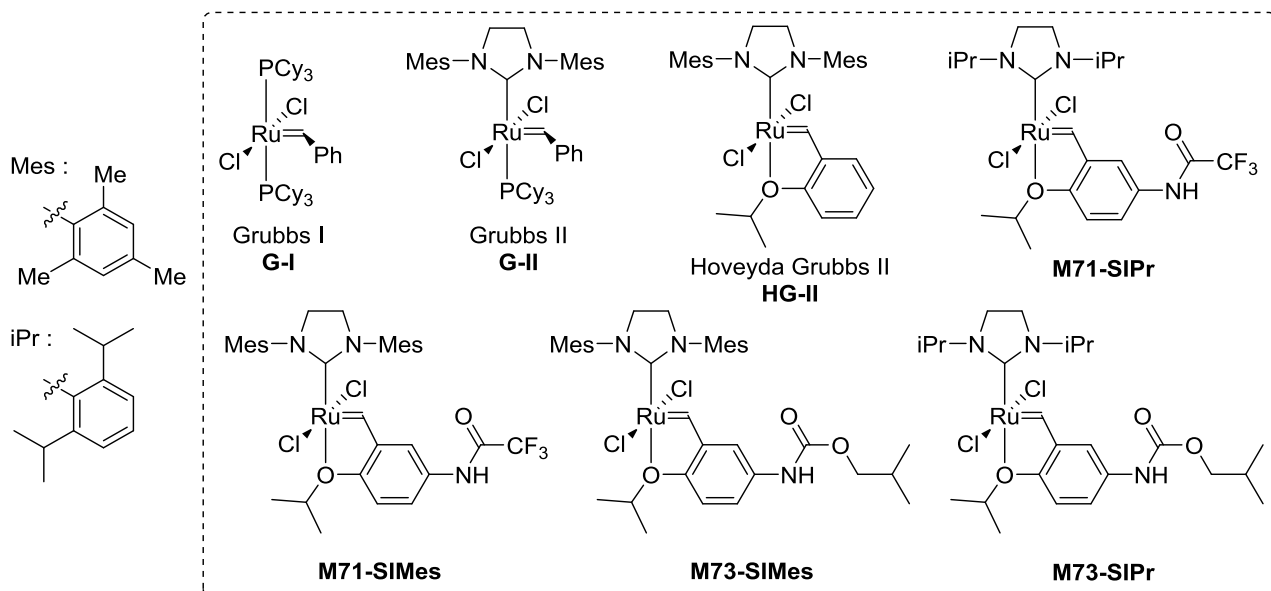
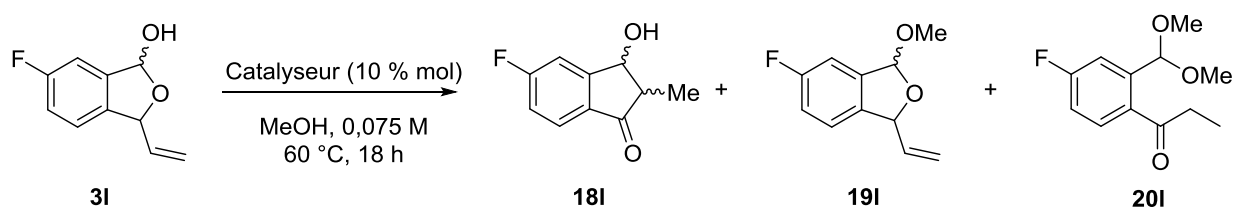


Figure 18 : Catalyseurs de métathèse utilisés lors de cette étude

Dans un premier temps, nous avons travaillé dans les conditions décrites par Hanessian en utilisant le lactol **3I** comme modèle. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 4). Dans tous les cas, il ne reste plus de composé de départ.



Entrée	Catalyseur	18I/19I/20I ^a	Cis/Trans 18I	Rendement en 18I ^b
1	G-I	0/100/0	-	-
2	G-II	58/24/18	27/73	36
3	M71-SiPr	91/3/7	28/72	80
4	M71-SiMes	8/80/12	nd	nd
5	M73-SiPr	73/16/11	29/71	55
6	M73-SiMes	28/52/20	nd	nd

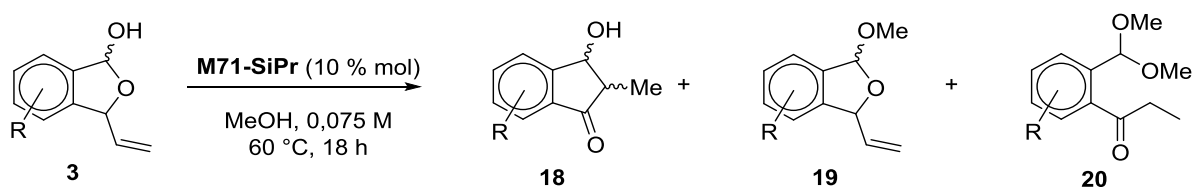
^a Conversion calculée par RMN du proton, ^b Rendement en produit isolé, nd : non déterminé.

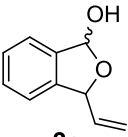
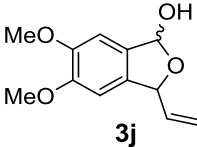
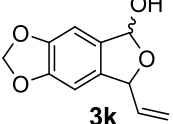
Tableau 4 : Optimisation de la réaction d'isomérisation/aldolisation

Avec **G-I**, de façon surprenante, on obtient uniquement le lactol-OMe **19I** (Entrée 1). Dans le cas de **G-II**, nous formons majoritairement l'indanone **18I** accompagnée d'un nouveau produit qui est l'acétal **20I** (Entrée 2). La formation de **19I** et **20I** semble indiquer que la dégradation de **G-I** et de **G-II** dans le méthanol génère une certaine acidité du milieu réactionnel. Nous avons ensuite utilisé les catalyseurs développés par Omega Cat System. L'utilisation du **M71-SiPr** conduit majoritairement à la formation du produit désiré avec un rendement de 80 % et un ratio *Cis/Trans* de 27/73 (Entrée 3). Dans les trois derniers cas, le **M73-SiPr** donne la meilleure conversion en indanone **18I** ce qui laisse penser que le carbène avec le motif *iso*-propyle est préférentiel pour stabiliser l'hydrure et catalyser la réaction d'isomérisation/aldolisation.

2.4 Portée et limites de notre méthodologie

Nous avons tenté de généraliser la réaction à d'autres substrats en utilisant le **M71-SiPr**, les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 5).



Entrée	Réactif	Conversion ^a	18/19/20 ^a	Rendements en 20 ^b
1	 3a	100	32/33/35	nd
2	 3j	100	0/6/94	65
3	 3k	100	0/8/92	55

^a Conversions mesurées par RMN du proton ^b Rendements en produit isolé par chromatographie sur gel de silice.

Tableau 5 : Tests de la réaction d'isomérisation/aldolisation sur d'autres lactols

Les résultats ont été très surprenants quelque soit le substrat puisque le composé désiré n'a jamais été formé majoritairement. Dans le cas où le cycle est riche en électron, le produit **18** est observé à l'état de trace. Le produit majoritaire **20** résulte bien d'une réaction d'isomérisation de la double liaison mais la réaction d'aldolisation n'a pas eu lieu. L'aldéhyde n'ayant pas réagi se transforme alors en acétal puisque la réaction s'effectue dans le méthanol. Ce composé peut être isolé par chromatographie sur silice et peut avantageusement conduire à l'indanone désirée par traitement en milieu acide (Schéma 42).

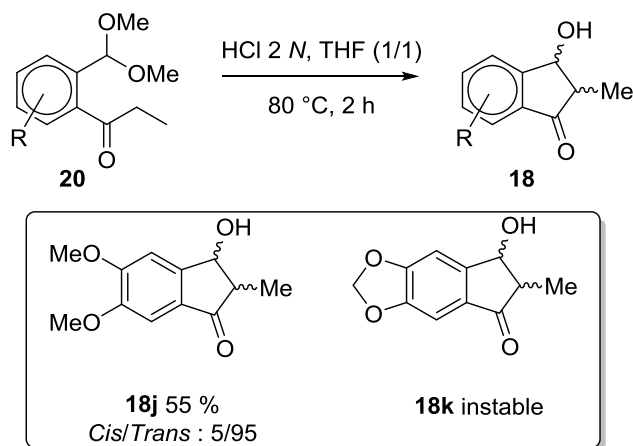


Schéma 42 : Aldolisation en milieu acide

Dans le cas des substrats dont le cycle est riche en électrons, la fonction aldéhyde ne doit pas être suffisamment réactive pour donner lieu à l'aldolisation et elle se transforme préférentiellement en acétal dans le milieu réactionnel. Nous avons donc envisagé de limiter cette réaction d'acétalisation en utilisant comme solvant un alcool plus encombré tel que l'isopropanol. Malheureusement, aucune réaction n'est observée. L'utilisation d'un équivalent de méthanol dans un solvant organique tel que le toluène n'a rien donné non plus.

2.4.1 Adaptation de notre méthodologie

Il nous a donc fallu envisager une autre stratégie en deux étapes nécessitant la protection de la fonction hémiacétalique. Notre idée était de réaliser la réaction d'isomérisation sur le lactol protégé. Une déprotection de la fonction hémiacétal permettrait de régénérer la fonction aldéhyde qui réagirait de manière intramoléculaire (réaction de type Mukaiyama⁶⁴).⁴² Différents groupements protecteurs sont possibles mais nous avons opté pour les dérivés silylés qui sont stables en milieu peu acide, et peuvent se cliver facilement en présence de fluorure.

Le lactol **3a** est protégé facilement pour donner les lactols protégés **6a-a''** avec des groupements comme le TBS, le TIPS ou le TBDPS (Schéma 43).

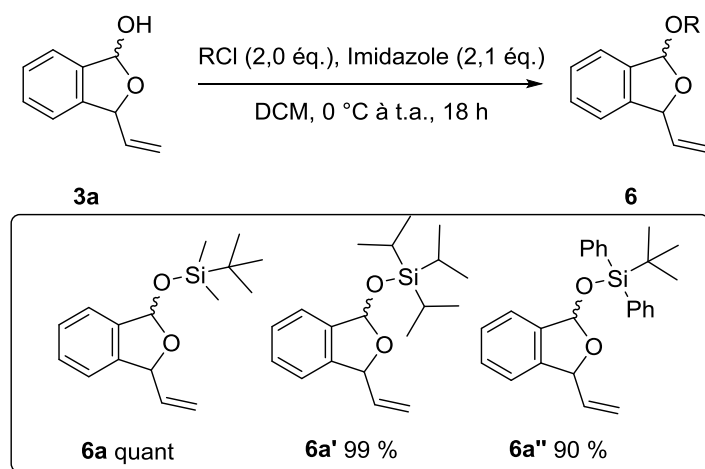
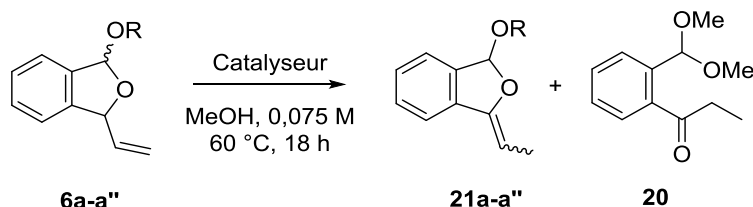


Schéma 43 : Protection du lactol 3a avec divers groupements protecteurs

Les résultats obtenus sur l'isomérisation de **6a-a''** sont compilés dans le tableau suivant (Tableau 6).



Entrée	6	Catalyseur	% mol	Conversion ^a	Z/E ^a	Rendement 21 ^b
1	6a	M71-SiPr	10	100	-	-
2	6a	M71-SiPr	2	100	-	-
3	6a'	M71-SiPr	10	35	nd	nd
4	6a''	M71-SiPr	10	100	15/85	50 %
5	6a	G-II	10	100	10/90	54 %
6	6a	G-II	5	50	nd	nd
7	6a	HG-II	10	-	-	-

^a conversions mesurées sur la RMN du proton ^b rendements en produit isolé par chromatographie sur gel de silice.

Tableau 6 : Mise au point de la réaction d'isomérisation sur le lactol protégé

Nous avons tout d'abord essayé tous les substrats avec le **M71-SiPr** (Entrées 1-4). Seul le composé **6a''** est suffisamment stable dans les conditions de réaction pour observer le produit isomérisé (Entrée 4). Dans les autres cas, on observe essentiellement la formation du composé acétalique qui doit résulter d'une déprotection du groupement silylé avant ou après l'isomérisation suivie par la formation de l'acétal correspondant (Entrées 1-3). Avec le **G-II**, le groupement TBS est suffisamment stable. De plus le rapport *Z/E* est augmenté en faveur du *E* et le rendement en produit purifié est amélioré (Entrée 5). La diminution de la charge catalytique a une influence négative sur la conversion de la réaction (Entrée 6). L'**HG-II** quant à lui ne donne aucune réaction (Entrée 7).

La déprotection est réalisée avec du TBAF à -78 °C dans le THF, **18a** est obtenu avec un rendement de 70 % et le ratio *Trans/Cis* est de 85/15 (Schéma 44).

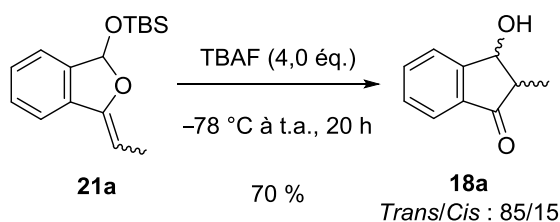


Schéma 44 : Déprotection du TBS suivie dans le même pot de l'aldolisation intramoléculaire

Bien évidemment, l'idée d'introduire un groupement protecteur non sensible aux conditions acides (acétyle, benzyle, chloroformate d'éthyle) a été envisagée, malheureusement, dans les conditions de réactions, le lactol s'ouvre et c'est l'alcool allylique qui est protégé de manière préférentielle.

Pour empêcher les problèmes d'acétalisation, il nous a semblé judicieux de nous abstenir du méthanol et donc de travailler avec les conditions mises au point par Nishida. Dans un solvant organique avec le lactol non protégé, on n'observe pas le produit attendu mais la forme ouverte qui résulte de la tautomérisation de l'énol formé (Schéma 45).

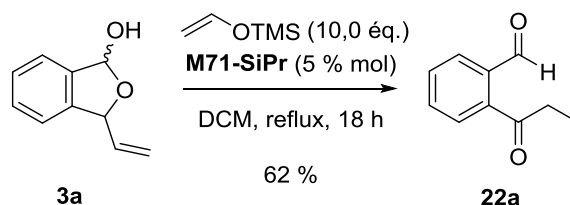


Schéma 45 : Formation de la forme tautomérisée

Par ce biais là, la protection du lactol semble également nécessaire. Avant d'utiliser les lactols silylés, nous avons voulu vérifier la formation d'un hydrure de ruthénium dans ces conditions. Pour ce faire, le catalyseur de **G-II** a été chauffé à 50 °C dans le toluène deutéré avec du vinyloxytriméthylsilane pendant 1 heure (manipulation réalisée en boîte à gants chez Omega Cat System). La présence de l'hydrure est confirmée par un doublet à -25 ppm avec une constante de couplage de 21 Hz, caractéristique de l'hydrure de ruthénium. Nous ne sommes pas parvenu à caractériser l'hydrure du **M71-SiPr** de cette manière car ce catalyseur est plus stable que le **G-II** et doit donc générer moins d'hydrure (voir chapitre 5) (Figure 19).

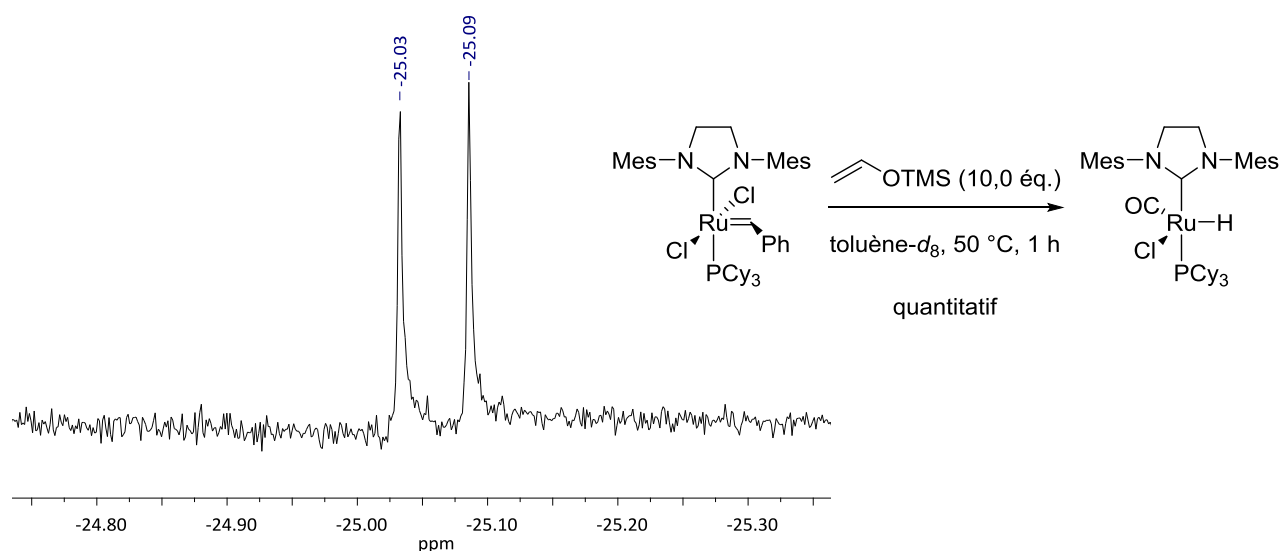
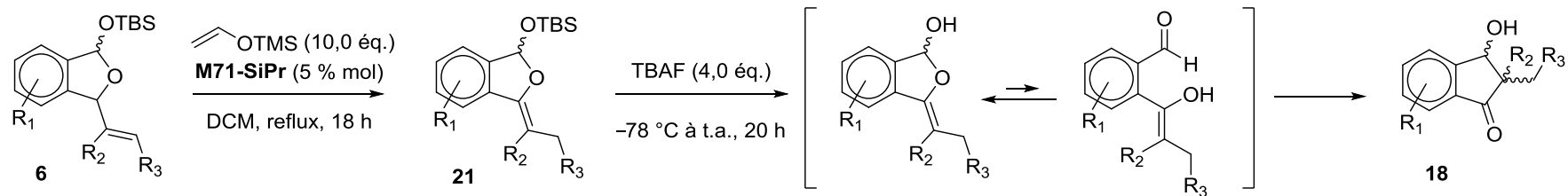


Figure 19 : Signal caractéristique de l'hydrure de ruthénium en RMN ¹H

Nous avons préparé 10 exemples de lactols protégés pour réaliser cette étude. Lorsque la réaction d'isomérisation se fait en présence de **M71-SiPr** avec du vinyloxytriméthylsilane dans le milieu, peu de produits secondaires sont générés comparé aux conditions protiques (MeOH). Cela permet donc d'augmenter la conversion en produit désiré. Il est à noter que le **G-II** n'a aucune activité dans ces conditions non protiques. Le ratio *Trans*/*Cis* est déterminé par RMN ¹H sur la base d'une constante de couplage ³J entre CHOH et CHCH₃ de 3,8 Hz pour l'isomère *Trans* et 6,7 Hz pour l'isomère *Cis* (Tableau 7).⁷⁶



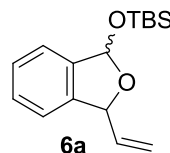
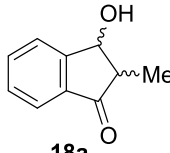
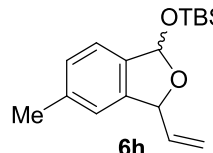
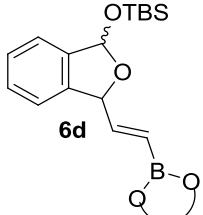
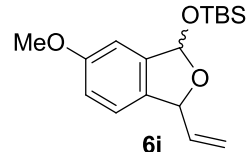
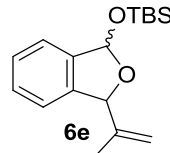
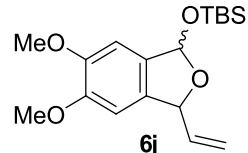
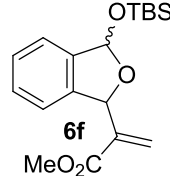
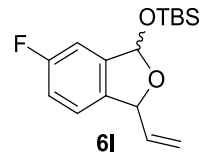
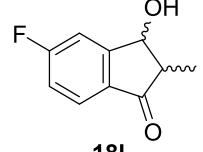
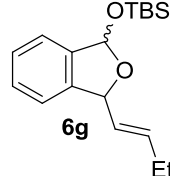
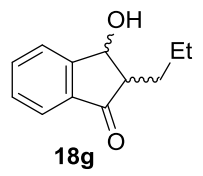
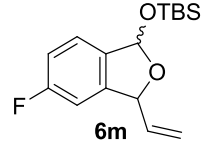
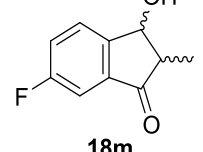
Entrée	6	Z/E	Rdt en 21	18	trans/cis	Rdt	Entrée	6	Z/E	Rdt en 21	18	trans/cis	Rdt
1		92/8	85		75/25	72	6		-	-	-	-	-
2		-	-	-	-	-	7		-	-	-	-	-
3		-	-	-	-	-	8		-	-	-	-	-
4		-	-	-	-	-	9		97/3	85		85/15	71
5		83/17	20		100/0	68	10		86/14	75		82/18	70

Tableau 7 : Généralisation de la réaction à d'autres lactols

La présence d'un substituant en R₃ diminue cruellement la conversion en produit isomérisé (Entrée 5), voir même empêche la réaction d'isomérisation (Entrée 2). Quand l'oléfine est substituée en R₂, il n'y a pas de migration de la double liaison quelque soit le substituant (Entrées 3 & 4). Dans le cas de cycle aromatique riche en électrons, les lactols protégés de départ **6** ne sont pas stables dans les conditions de la réaction. C'est pourquoi nous n'avons pas de résultats à proposer (Entrée 6-8). Concernant les lactols fluorés, la migration de la double liaison et la déprotection sont effectuées avec de bons rendements (Entrée 9-10).

Les lactols protégés à 6 chaînons ont également été testés. Le lactol **11** est protégé aisément par un groupement TBS avant d'être mis en réaction avec le **M71-SiPr**. Nous avons été surpris de ne retrouver dans le brut réactionnel ni le réactif de départ, ni le produit désiré. Un autre produit a été détecté (conversion de 75 %) comme pouvant résulter de deux isomérisations successives pour conduire à l'oléfine intra cyclique qui est conjuguée avec le cycle aromatique. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à le purifier proprement (Schéma 46).

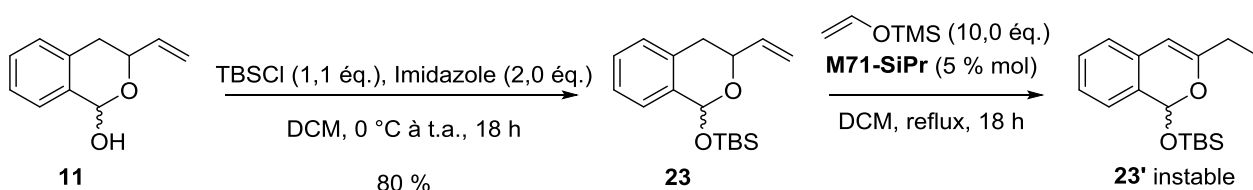


Schéma 46 : Isomérisation du lactol protégé 22

Le lactol **15** est protégé à son tour par un groupement TBS. L'isomérisation avec le **M71-SiPr** donne le lactol isomérisé avec une conversion moyenne. Le brut réactionnel est mis en réaction avec le TBAF pour obtenir le produit désiré avec un rendement global de 20 % sur les deux étapes. Ce résultat peut être optimisé car l'étape limitante est vraisemblablement la réaction d'isomérisation (Schéma 47).

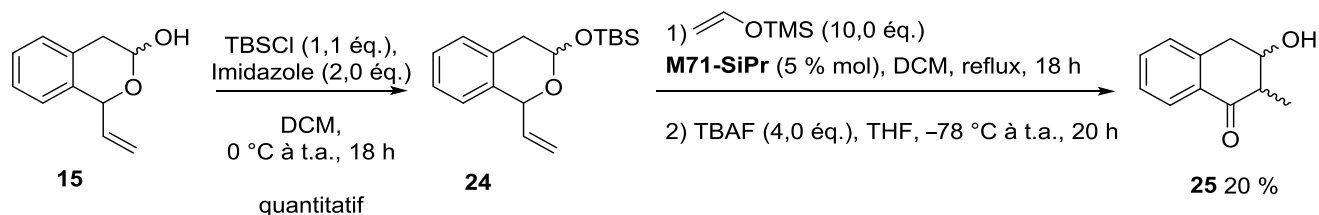


Schéma 47 : Isomérisation/déprotection/aldolisation intramoléculaire pour un lactol à 6 chaînons

3 Conclusions et perspectives

En conclusion, nous avons montré qu'il était possible de faire une réaction d'oxydation suivie d'une réaction d'isomérisation dans des conditions catalytiques à partir d'hémiacétals cycliques. Cette nouvelle méthodologie permet d'accéder à certaines familles de phthalides d'intérêt biologique. Cette méthode comporte certaines limites comme le degré de substitution de la double liaison et ne fonctionne que pour la formation de lactones à 5 chaînons. Le mécanisme exact reste inconnu mais nous avons accumulé plusieurs indices qui nous ont aidés à proposer un mécanisme. Les tests biologiques ne se sont pas révélés aussi intéressants que prévu.

Examiner l'activité d'autres catalyseurs pourrait s'avérer fructueux, étant donné que les conversions de notre séquence oxydation/isomérisation restent limitées, il est certainement possible de trouver un catalyseur plus approprié.

Nous avons commencé à travailler sur la réaction tandem isomérisation/aldolisation. Par le biais de deux modes opératoires, nous avons réussi à optimiser une séquence pour plusieurs substrats. Cependant cette méthodologie semble substrat dépendante donc difficilement généralisable. L'application à une synthèse de molécules bioactives pourrait également être envisagée à partir des informations que nous avons pu récolter à partir de nos travaux.

En perspective, puisque la réaction d'isomérisation des lactols non protégés avec le **M71-SiPr** donne exclusivement le produit de tautomérisation, il pourrait être intéressant d'ajouter un aldéhyde dans le milieu réactionnel pour réaliser une aldolisation intermoléculaire suivie d'une cyclisation finale qui donnerait des molécules originales (Schéma 48).

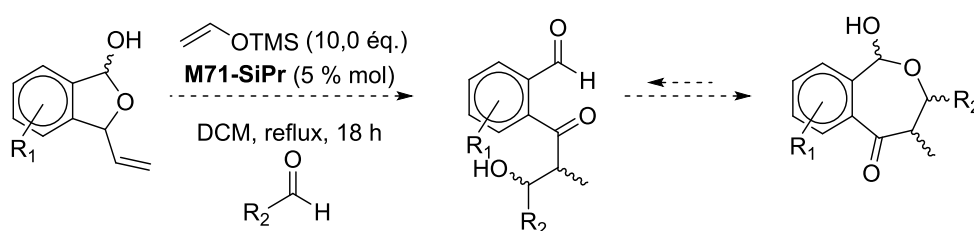


Schéma 48 : Une piste pour des travaux futurs

Bibliographie pour l'introduction générale :

- (1) Trost, B. M. *Accounts Chem. Res.* **2002**, 35, 695–705.
- (2) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115–136.
- (3) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A. *Chem. Commun.* **2003**, 551–564.
- (4) Parsons, P. J.; Penkett, C. S.; Shell, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 195–206.
- (5) Lutz, F. T.; Uwe Beifuss *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 131–132.
- (6) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365–2379.
- (7) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1001–1020.
- (8) Sutton, A. E.; Seigal, B. A.; Finnegan, D. F.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13390–13391.
- (9) Ascić, E.; Jensen, J. F.; Nielsen, T. E. *Angew. Chem.* **2011**, 123, 5294–5297.
- (10) Louie, J.; Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11312–11313.

Bibliographie pour le Chapitre 1 :

- (11) Uma, R.; Crévisy, C.; Grée, R. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 27–52.
- (12) Trost, B. M.; Kulawiec, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2027–2036.
- (13) Markó, I. E.; Gautier, A.; Tsukazaki, M.; Llobet, A.; Plantalech-Mir, E.; Urch, C. J.; Brown, S. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1960–1962.
- (14) Nicholson, J. K.; Shaw, B. L. *Proc. Chem. Soc.* **1963**, 282–283.
- (15) Smadja, W.; Ville, G.; Georgoulis, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 13, 594–595.
- (16) Watanabe, Y.; Yasuchi, T.; Yukihiro, O. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2667–2670.
- (17) Bläckvall, J.; Andreasson, U. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5459–5462.
- (18) Basavaiah, D.; Muthukumaran, K. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 713–719.
- (19) Georgoulis, C.; Valéry, J.; Ville, G. *Synth. Commun.* **1984**, 11, 1043–1046.
- (20) Stunnenberg, F.; Niele, F.; Drent, N. *Inorganica Chim. Acta* **1994**, 222, 225–233.
- (21) McGrath, D. V.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3611–3613.
- (22) Trost, B. M.; Kulawiec, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3039–3042.
- (23) Slugovc, C.; Rüba, E.; Schmid, R.; Kirchner, K. *Organometallics* **1999**, 18, 4230–4233.
- (24) Martín-Matute, B.; Bogár, K.; Edin, M.; Kaynak, F. B.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5832–5842.
- (25) Bouziane, A.; Carboni, B.; Bruneau, C.; Carreaux, F.; Renaud, J.-L. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11745–11750.
- (26) Da Costa, A. P.; Mata, J. A.; Royo, B.; Peris, E. *Organometallics* **2010**, 29, 1832–1838.
- (27) García-Álvarez, R.; Suárez, F. J.; Díez, J.; Crochet, P.; Cadierno, V.; Antiñolo, A.; Fernández-Galán, R.; Carrillo-Hermosilla, F. *Organometallics* **2012**, 31, 8301–8311.
- (28) Cadierno, V.; Crochet, P.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J. *Dalton Trans.* **2004**, 3635–3641.
- (29) Cadierno, V.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J.; Varela-Álvarez, A.; Sordo, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1360–1370.
- (30) Varela-Álvarez, A.; Sordo, J. A.; Piedra, E.; Nebra, N.; Cadierno, V.; Gimeno, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 10583–10599.
- (31) Ito, M.; Kitahara, S.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6172–6173.
- (32) Fehr, C.; Farris, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6904–6907.
- (33) Bizet, V.; Pannecoucke, X.; Renaud, J.-L.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6467–6470.
- (34) Bouziane, A.; Hérou, M.; Carboni, B.; Carreaux, F.; Demerseman, B.; Bruneau, C.; Renaud, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5630–5637.
- (35) Hérou, M.; Renaud, J.-L.; Demerseman, B.; Carreaux, F.; Bruneau, C. *New J. Chem.* **2008**, 32, 929.
- (36) Cuperly, D.; Petrignet, J.; Crévisy, C.; Grée, R. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 3261–3274.

- (37) Bouziane, A.; Régnier, T.; Carreaux, F.; Carboni, B.; Bruneau, C.; Renaud, J.-L. *Synlett* **2009**, 2010, 207–210.
- (38) Bäckvall, J.-E.; Chowdhury, R. L.; Karisson, U. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 473–475.
- (39) Ito, M.; Osaku, A.; Shiibashi, A.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1821–1824.
- (40) Knepper, K.; Ziegert, R. E.; Bräse, S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8591–8603.
- (41) Lin, G.; Chan, S. S.-K.; Chung, H.-S.; Li, S.-L. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier, 2005; Vol. Volume 32, Part L, pp. 611–669.
- (42) Petrignet, J.; Roisnel, T.; Grée, R. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 7374–7384.
- (43) Yang, H.; Hu, G.-Y.; Chen, J.; Wang, Y.; Wang, Z.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5210–5213.
- (44) Lu, G.-H.; Chan, K.; Liang, Y.-Z.; Leung, K.; Chan, C.-L.; Jiang, Z.-H.; Zhao, Z.-Z. *J. Chromatogr. A* **2005**, 1073, 383–392.
- (45) Teng, C.-M.; Chen, W.-Y.; Ko, W.-C.; Ouyang, C. *Biochim. Biophys. Acta* **1987**, 375–382.
- (46) Ko, W.-C.; Chang, L.-D.; Wang, G.-Y.; Lin, L.-C. *Phytother. Res.* **1994**, 8, 321–326.
- (47) Athérosclérose <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose>
- (48) Mimura, Y.; Kobayashi, S.; Naitoh, T.; Kimura, I.; Kimura, M. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, 18, 1203–1206.
- (49) Sekiya, K.; Tezuka, Y.; Tanaka, K.; Prasain, J. K.; Namba, T.; Katayama, K.; Koizumi, T.; Maeda, M.; Kondo, T.; Kadota, S. *J. Ethnopharmacol.* **2000**, 71, 401–409.
- (50) Tsai, N.-M.; Chen, Y.-L.; Lee, C.-C.; Lin, P.-C.; Cheng, Y.-L.; Chang, W.-L.; Lin, S.-Z.; Harn, H.-J. *J. Neurochem.* **2006**, 99, 1251–1262.
- (51) Yeh, J.-C.; Cindrova-Davies, T.; Belleri, M.; Morbidelli, L.; Miller, N.; Cho, C.-W. C.; Chan, K.; Wang, Y.-T.; Luo, G.-A.; Ziche, M.; Presta, M.; Charnock-Jones, D. S.; Fan, T.-P. *Angiogenesis* **2011**, 14, 187–197.
- (52) Liu, P. Y.; Sheu, J. J.-C.; Lin, P. C.; Lin, C. T.; Liu, Y. J.; Ho, L. I.; Chang, L. F.; Wu, W. C.; Chen, S. R.; Chen, J.; Harn, Y. C.; Lin, S. Z.; Tsai, C. H.; Chiou, T. W.; Harn, H. J. *Invest. New Drugs* **2012**, 30, 79–89.
- (53) Chiu, S.-C.; Chen, S.-P.; Huang, S.-Y.; Wang, M.-J.; Lin, S.-Z.; Harn, H.-J.; Pang, C.-Y. *PLoS ONE* **2012**, 7, e33742.
- (54) Castro, C. E.; Gaughan, E. J.; Owsley, D. C. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4071–4078.
- (55) Uozumi, Y.; Kawasaki, N.; Mori, E.; Mori, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3725–3727.
- (56) Shaobai, L.; Zhiwci, W.; Xiaoping, F.; Yating, Y.; Yulin, L. *Synth. Commun.* **1997**, 27, 1783–1791.
- (57) Bellina, F.; Ciucci, D.; Vergamini, P.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2533–2545.
- (58) Rambabu, D.; Kumar, G. P.; Kumar, B. D.; Kapavarapu, R.; Rao, M. V. B.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2989–2995.
- (59) Saito, F.; Kuramochi, K.; Nakazaki, A.; Mizushina, Y.; Sugawara, F.; Kobayashi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 4796–4799.
- (60) Jiao, P.; Gloer, J. B.; Campbell, J.; Shearer, C. A. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 612–615.
- (61) Islam, M. S.; Ishigami, K.; Watanabe, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1074–1079.
- (62) Brimble, M. A.; Elliott, R. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 183–189.
- (63) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Teresa Aranda, M.; Ángeles Fernández-Ibáñez, M.; Mercedes Rodríguez-Fernández, M.; Carmen Maestro, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 10067–10075.
- (64) Branchadell, V.; Crévisy, C.; Grée, R. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5795–5803.
- (65) Petrignet, J.; Prathap, I.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 6297–6300.
- (66) Mac, D.; Roisnel, T.; Branchadell, V.; Grée, R. *Synlett* **2009**, 2009, 1969–1973.
- (67) Mac, D. H.; Samineni, R.; Petrignet, J.; Srihari, P.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Chem. Commun.* **2009**, 4717–4719.

- (68) Mac, D. H.; Samineni, R.; Sattar, A.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Tetrahedron* **2011**, 67, 9305–9310.
- (69) Mac, D. H.; Sattar, A.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Tetrahedron* **2012**, 68, 8863–8868.
- (70) Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643–644, 247–252.
- (71) Louie, J.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2002**, 21, 2153–2164.
- (72) Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T.-L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2546–2558.
- (73) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4255–4261.
- (74) Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5481–5484.
- (75) Mahrwald, R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1095–1120.
- (76) Bowers, N.; Boyd, D.; Sharma, N.; Goodrich, P.; Grocock, M.; John Blacker, A. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1999**, 1453–1462.

Experimental Part

Materials and Methods

All air and moisture sensitive reactions were carried out in oven-dried glassware under argon atmosphere. Anhydrous tetrahydrofuran (THF), diethyl ether (Et₂O) and toluene were obtained after distillation over sodium/benzophenone under slightly positive argon pressure. Dichloromethane (DCM) was distilled over P₂O₅. Every aldehydes were distilled under argon. Cyclohexane and Ethyl acetate (EtOAc) were distilled before utilisation for column chromatography. Other chemicals were used as received.

All the NMR spectra were recorded on a Bruker Avance I 300, Bruker Avance I 400 or Bruker Avance I 500 apparatus. Spectra were acquired at various field strengths as indicated (300 MHz, 400 MHz or 500 MHz for ¹H NMR spectra, 75, 100, 125 MHz for ¹³C NMR spectra, 96 MHz for ¹¹B NMR spectra, 118 MHz or 376 MHz for ¹⁹F NMR spectra). All products were analysed in deuterated solvent solutions. ¹H and ¹³C NMR, chemicals shifts were referenced to Me₄Si as external reference, ¹⁹F NMR chemical shifts to external CFCl₃ (0.0 ppm) and ¹¹B NMR chemical shifts to external BF₃·OEt₂ (0.0 ppm). Data are presented as follows: chemical shift (ppm), integration, multiplicity (multiplicities are presented as follows: s (singlet), d (doublet), q (quartet), dd (doublet of doublet), dq (doublet of quartet), ddd (doublet of doublet of doublet), dddd (doublet of doublet of doublet of doublet), dt (doublet of triplet), ddt (doublet of doublet of triplet), m (multiplet), bs (broad singlet)), coupling constant *J* (Hz) and attribution. Chemicals shifts are presented from the most shielded to the most deshielded signals.

Microwaves experiments were run with a CEM Discover monomode apparatus.

High-resolution mass spectra (HMRS) were recorded on a Bruker Micro-Tof-Q II or on a Waters Q-Tof 2 at the CRMPO (Centre régional de Mesures Physiques de l'Ouest – Rennes – France) using positive ion Electro-Spray Ionization (ESI).

Optical rotation were measured on a Perkin Elmer instruments model 341 polarimeter by using sodium spectral line D (589 nm).

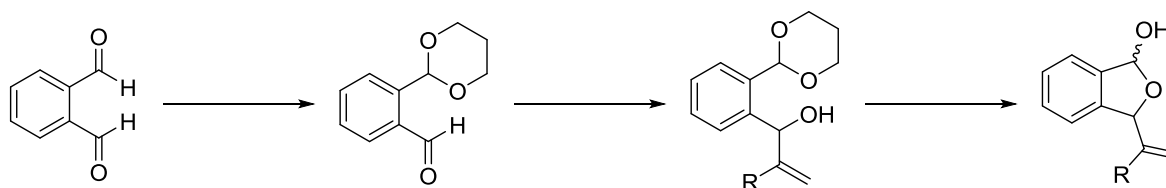
Chiral HPLC analyses were performed on a Varian Prostar 218 system equipped with a chiralcel OD-H column.

Purifications by column chromatography were all carried out on silica gel by using Acros silica 0.060-0.200 mm, 60Å. Flash chromatography purifications were performed on a Grace RevelerisTM apparatus with RevelerisTM flash cartridges. Thin layer chromatography analyses were performed on Merck Silica Gel 60 F₂₅₄ plates. Compounds were visualized by exposure to UV-light (254 nm) and/or by dipping the plate in 2.5 % solution of *p*-anisaldehyde in a mixture AcOH/H₂SO₄/EtOH (1/4/95).

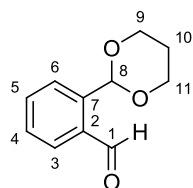
Melting points were measured on a Kofler apparatus Reichert-Jung Heizbank and are uncorrected.

Synthesis of 5 membered ring lactols

From phthalaldehyde



2-(1,3-dioxan-2-yl)benzaldehyde (**1a**)



$C_{11}H_{12}O_3$
MW = 192.21 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 84 %

A solution of *o*-phthalaldehyde (15.00 g, 0.11 mol, 1.00 eq), propane-1,3-diol (8.87 mL, 0.12 mol, 1.10 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (0.21 g, 1.12 mmol, 0.01 eq) in technical grade toluene was heated at reflux with Dean-Stark apparatus for 6 h. The reaction was then quenched with a saturated solution of sodium carbonate, the mixture was extracted with Et₂O. Combined organic phases

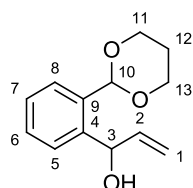
were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **1a** as a pale yellow oil (17.76 g, 84 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.46-1.56 (m, 1H, H¹⁰), 2.27-2.35 (m, 1H, H¹⁰), 4.02-4.12 (m, 2H, H⁹, H¹¹), 4.29-4.34 (m, 2H, H⁹, H¹¹), 6.05 (s, 1H, H⁸), 7.49-7.54 (m, 1H, H^{ar}), 7.59-7.64 (m, 1H, H^{ar}), 7.71 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H^{ar}), 7.94 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H^{ar}), 10.54 (s, 1H, H¹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.67 (C10), 67.58 (C11 and C9), 100.17 (C8), 127.28 (CH), 129.26 (CH), 129.74 (CH), 133.58 (CH), 135.77 (C), 139.65 (C), 192.38 (C1).

General procedure for the addition of the Grignard reagent: To a solution of **1a** in anhydrous THF was added dropwise a solution of Grignard reagent. The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and 1 h at room temperature. The reaction was then quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)phenyl)prop-2-en-1-ol (**2a**)



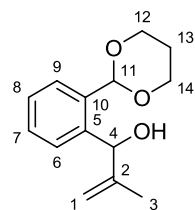
$C_{13}H_{16}O_3$
MW = 220.26 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 74 %

By using general procedure: **1a** (10.00 g, 52.00 mmol, 1.00 eq) and a solution of 1.6 M vinyl magnesium chloride (42.30 mL, 68.00 mmol, 1.30 eq) and distilled THF (100 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **2a** as a pale yellow oil (8.45 g, 74 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.46-1.56 (m, 1H, H¹²), 2.20-2.37 (m, 1H, H¹²), 3.17 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.6 Hz, OH), 3.97-4.07 (m, 2H, H¹¹, H¹³), 4.27-4.34 (m, 2H, H¹¹, H¹³), 5.32 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.8 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H¹), 5.51 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.8 Hz, ³J_{HH} = 17.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H¹), 5.71-5.75 (m, 1H, H³), 5.78 (s, 1H, H¹⁰), 6.16 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ³J_{HH} = 17.4 Hz, H²), 7.32-7.37 (m, 2H, H^{ar}), 7.45-7.48 (m, 1H, H^{ar}), 7.56-7.59 (m, 1H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.62 (C12), 67.56 (C11 and C13), 70.59 (C3), 101.30 (C10), 114.63 (C1), 127.09 (CH), 127.89 (CH), 127.98 (CH), 128.84 (C), 129.44 (CH), 135.80 (C), 138.84 (C2).

1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)phenyl)-2-methylprop-2-en-1-ol (2e)



$C_{14}H_{18}O_3$
MW = 234.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: 75 %

By using general procedure: **1a** (0.60 g, 3.12 mmol, 1.00 eq) and a solution of 0.5 M isopropenylmagnesium bromide solution (9.36 mL, 4.68 mmol, 1.50 eq) in THF and anhydrous THF (10 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **2e** as a pale yellow oil (0.55 g, 75 %).

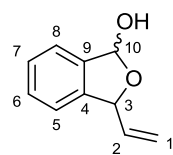
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.46-1.52 (m, 1H, H^{13}), 1.65 (s, 3H, H^3), 2.21-2.37 (m, 1H, H^{13}), 3.22 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, OH), 3.98-4.07 (m, 2H, H^{12} , H^{14}), 4.26-4.34 (m, 2H, H^{12} , H^{14}), 5.13 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^1), 5.38 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^1), 5.53 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, H^4), 5.80 (s, 1H, H^{11}), 7.33-7.43 (m, 3H, H^{ar}), 7.59-7.62 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.19 (C3), 25.62 (C13), 67.51 (C12 or C14), 67.57 (C12 or C14), 73.34 (C4), 100.81 (C11), 110.95 (C1), 126.88 (CH), 127.87 (CH), 128.02 (CH), 129.41 (CH), 136.36 (C), 139.82 (C), 145.19 (C).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $C_{14}H_{18}O_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 257.1153, found m/z 257.1155.

*General procedure for the deprotection/cyclisation sequence: A solution of allylic alcohol (1.00 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (0.05 eq) in a THF/ H_2O mixture (2:1) was heated at 80 °C for 18 h. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO_3 and then extracted with Et_2O . The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography by using appropriate eluent.*

3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (3a)



$C_{10}H_{10}O_2$
MW = 162.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Grey powder
Mp = 50 °C
Yield: 54 %

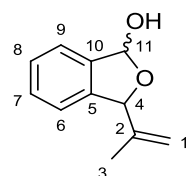
By using general procedure: **2a** (0.50 g, 2.27 mmol, 1.00 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (20.00 mg, 0.13 mmol, 0.05 eq) in a THF/ H_2O mixture (2:1, 10.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **3a** as a grey oil which crystallised slowly in the fridge (0.20 g, 54 %, 50:50 mixture of diastereoisomers in equilibrium with 2% of

aldehyde as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.95 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, OH), 2.98 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, OH), 5.28 (m, 2H, H^1), 5.46 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, H^3), 5.53 (m, 2H, H^1), 5.80 (m, 1H, H^3), 5.85 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, H^2), 6.01 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.48 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H^{10}), 6.56 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^{10}), 7.02-7.24 (m, 2H, H^{ar}), 7.36-7.48 (m, 6H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 84.17 (C3), 84.56 (C3), 100.83 (C10), 101.01 (C10), 116.75 (C1), 117.67 (C1), 121.85 (CH), 121.91 (CH), 123.01 (CH), 123.09 (CH), 128.28 (CH), 129.41 (CH), 137.18 (CH), 138.70 (CH), 138.86 (C), 138.97 (C), 141.26 (C), 141.33 (C).

3-(prop-1-en-2-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (3e)



$C_{11}H_{12}O_2$
MW = 176.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White powder
Mp = 56-58 °C
Yield: 69 %

By using general procedure: **2e** (0.50 g, 2.13 mmol, 1.00 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (20.00 mg, 0.10 mmol, 0.05 eq) in a THF/ H_2O mixture (2:1, 10.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **3e** as a white powder (0.26 g, 69 %, 50:50 mixture of diastereoisomers in equilibrium with 6 % aldehyde as determined

by ^1H NMR spectroscopy).

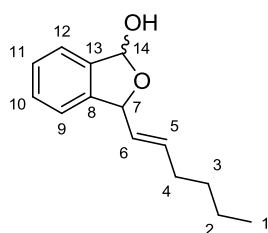
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 (s, 3H, H^3), 1.56 (s, 3H, H^3), 3.02 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, OH), 3.05 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, OH), 5.04 (m, 2H, H^1), 5.21 (m, 2H, H^1), 5.57 (s, 1H, H^4), 5.83 (s, 1H, H^4), 6.50 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H^{11}), 6.58 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^{11}), 7.18-7.19 (m, 2H, H^{ar}), 7.39-7.48 (m, 6H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.24 (C3), 17.03 (C3), 87.36 (C4), 87.75 (C4), 101.07 (C11), 101.27 (C11), 114.18 (C1), 114.48 (C1), 121.65 (CH), 121.74 (CH), 122.88 (CH), 122.97 (CH), 128.33 (CH), 128.34 (CH), 129.45 (CH), 129.51 (CH), 139.36 (C), 139.46 (C), 140.78 (C), 140.88 (C), 144.21 (C), 144.54 (C).
 HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 199.0735, Found m/z 199.0736.

Via a cross metathesis reaction

General procedure for the CM: A solution of 1,3-dihydro-3-vinylisobenzofuran-1-ol (1.00 eq), alkene, (10.0 eq) and second generation Grubbs catalyst (0.03 eq) under inert atmosphere in dry DCM (0.2 M) was heated under reflux condition overnight. The crude product was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired compound

(E)-3-(hex-1-enyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (3b)



$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$
 MW = 218.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Brown oil
 Yield: 30 %

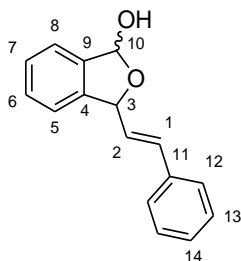
By using general procedure: **3a** (50.00 mg, 0.31 mmol, 1.00 eq), hexene (0.38 mL, 3.08 mmol, 10.00 eq) and Grubbs II (8.00 mg, 9.24 μmol , 0.03 eq) in dry DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **3b** as a brown oil (20.00 mg, 30 %, 50:50 mixture of diastereoisomers determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.82 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^1), 0.83 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^1), 1.21-1.38 (m, 8H, H^2 , H^3), 1.53-1.65 (m, 2H, H^4), 1.95-2.05 (m, 2H, H^4), 3.11 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, OH), 3.14 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, OH), 5.33 (td, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^6), 5.38 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H^7), 5.48 (td, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^6), 5.65 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, H^7), 5.80-6.10 (m, 2H, H^5), 6.43 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^{14}), 6.53 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, H^{14}), 7.24-7.35 (m, 8H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 13.90 (C1), 22.18 (C2), 30.18 (C3), 31.13 (C3), 31.76 (C4), 31.84 (C4), 84.18 (C7), 84.56 (C7), 100.65 (C14), 100.85 (C14), 121.96 (CH), 122.03 (CH), 122.86 (CH), 122.94 (CH), 128.15 (CH), 128.84 (CH), 129.41 (CH), 129.42 (CH), 130.57 (CH), 134.10 (CH), 134.62 (CH), 135.76 (CH), 139.09 (C), 139.13 (C), 141.99 (C), 142.06 (C).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 241.1204, found m/z 241.1202.

(E)-3-styryl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (3c)



$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$
 MW = 238.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Pink oil
 Yield: 90 %

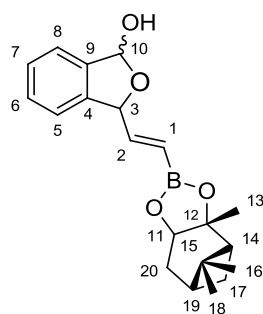
By using general procedure: **3a** (50.0 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq), styrene (0.35 mL, 3.08 mmol, 10.00 eq) and Grubbs II (8.00 mg, 9.24 μmol , 0.03 eq) in dry DCM. Crude was purified by column chromatography by using DCM as the eluent to afford **3c** as a pink oil (70.00 mg, 96 %, 50:50 mixture of diastereoisomers determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.44 (m, 2H, OH), 5.72 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^3), 5.99 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^3), 6.18 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz, H^2), 6.33 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz, H^2), 6.52 (bs, 1H, H^{10}), 6.63 (bs, 1H, H^{10}), 6.80 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz, H^1), 6.81 (s, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.7$ Hz, H^1), 7.23-7.50 (m, 18H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 83.98 (C3), 84.35 (C3), 100.94 (C10), 101.10 (C10), 122.08 (CH), 122.12 (CH), 123.05 (CH), 123.13 (CH), 126.78 (CH), 126.82 (CH), 128.03 (CH), 128.06 (CH), 128.19 (CH), 128.43 (CH), 128.60 (CH), 129.58 (CH), 129.77 (CH), 132.09 (CH), 133.04 (CH), 136.23 (C), 136.24 (C), 139.01 (C), 139.10 (C), 141.48 (C), 141.55 (C).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 261.0891, found m/z 261.0891.

3-((E)-2-((3aR,4S,6S)-3a,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-yl)vinyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (3d)



$C_{20}H_{25}BO_4$
MW = 340.22 g·mol⁻¹
Dark pink oil
Yield: 67 %

By using general procedure: **3a** (30.00 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq), vinylpinanediol boronate (76.00 mg, 3.08 mmol, 10.0 eq) and Grubbs II (7.85 mg, 9.25 μmol, 0.03 eq) in dry DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **3d** as a dark pink oil (30.00 mg, 67 %, 62:38 mixture of diastereoisomers determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (s, 6H, H¹⁶), 1.15 (d, 2H, J_{HH} = 10.9 Hz, H¹⁷), 1.30 (s, 6H, H¹⁶), 1.42 (s, 6H, H¹⁸), 1.45 (s, 6H, H¹³), 1.86-2.39 (m, 10H, H¹⁴, H¹⁷, H²⁰, H¹⁹), 2.95-3.07 (m, 2H, OH), 4.31 (d, 1H, J_{HH} = 8.5 Hz, H¹¹), 4.38 (d, 2H, J_{HH} = 7.9 Hz, H¹¹), 5.61-5.62 (m, 1H, H¹), 5.84-5.93 (m, 1H, H³), 5.84-5.93 (m, 1H, H¹), 6.42-6.50 (m, 2H, H³, H¹⁰), 6.57-6.65 (m, 2H, H², H¹⁰), 6.74 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 17.8 Hz, ³J_{HH} = 5.8, ³J_{HH} = 4.4 Hz, H²), 7.23-7.47 (m, 8H, H^{ar}).

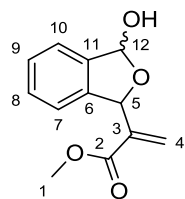
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.98, 26.42, 27.07, 28.58, 35.39, 38.15, 39.48, 51.31, 77.87, 85.01 (C3), 85.87 (C3), 101.23 (C10), 101.39 (C10), 122.03, 122.08, 123.02, 123.11, 125.62, 125.70, 128.38, 129.52, 129.55, 138.88 (C), 140.77 (C).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 28.90.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₀H₂₅BO₄ [M+Na]⁺ m/z 363.1743, found m/z 363.1742.

Via the Morita-Baylis-Hillman reaction

methyl 2-(3-hydroxy-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)acrylate (3f)



$C_{12}H_{12}O_4$
MW = 220.22 g·mol⁻¹
White powder
Yield: 94 %

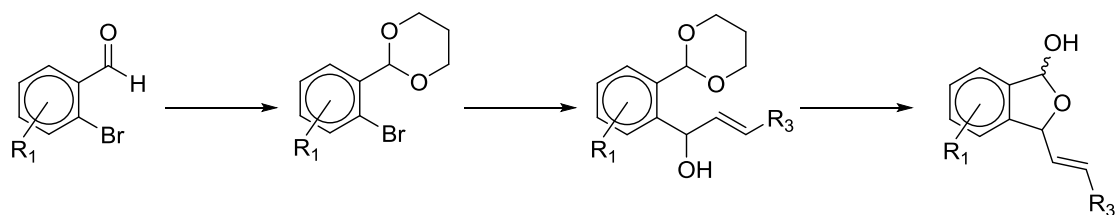
To a solution of *o*-phthalaldehyde (0.30 g, 2.23 mmol, 1.00 eq) and DABCO (0.25 g, 2.23 mmol, 1.00 eq) in a dioxane/water mixture (1:1, 16 mL) was added methyl acrylate (0.60 mL, 6.71 mmol, 3.00 eq). Reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature. The aqueous layer was then extracted with Et₂O. Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and

concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **3f** as a white solid (0.46 g, 94 %, 64:36 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy in equilibrium with 2 % of aldehyde).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.99 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, OH), 3.72 (s, 3H, H¹), 3.82 (s, 3H, H¹), 4.44 (d, 1H, ³J_{HH} = 11.5 Hz, OH), 5.79 (s, 1H, H⁴ or H⁵), 5.94 (s, 1H, H⁴ or H⁵), 6.13 (s, 1H, H⁴ or H⁵), 6.27 (bs, 1H, H⁴ or H⁵), 6.34 (s, 1H, H⁴ or H⁵), 6.41 (s, 1H, H⁴ or H⁵), 6.46 (d, 1H, ³J_{HH} = 11.5 Hz, H¹²), 6.65 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H¹²), 7.15-7.18 (m, 2H, H^{ar}), 7.28-7.52 (m, 6H, H^{ar}).

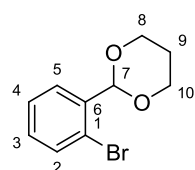
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 51.94 (C1), 52.02 (C1), 81.12 (C5), 83.37 (C5), 101.43 (C12), 102.11 (C12), 121.28 (CH), 122.10 (CH), 123.01 (CH), 123.13 (CH), 126.27 (C4), 128.40 (CH), 128.53 (CH), 129.09 (C4), 129.31 (CH), 129.45 (CH), 139.08 (C), 139.55 (C), 139.77 (C), 140.08 (C), 140.15 (C), 141.09 (C), 166.00 (C2), 166.17 (C2).

Via an halogen-metal exchange



*General procedure for the acetal formation: A solution of aldehyde (1.00 eq), propane-1,3-diol (1.50 eq), and *p*-toluenesulfonic acid (0.01 eq) in technical grade toluene was heated at reflux with Dean-Stark apparatus for 6 h. After this time, the reaction mixture was quenched with a saturated solution of sodium carbonate. Mixture was extracted with Et₂O. Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated to afford the acetal.*

2-(2-bromophenyl)-1,3-dioxane (1g)



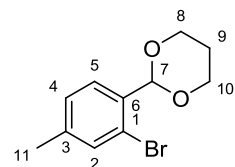
C₁₀H₁₁BrO₂
MW = 243.09 g·mol⁻¹
White solid
Yield: quantitative

By using general procedure: 2-bromobenzaldehyde (5.00 g, 27.00 mmol, 1.00 eq), propane-1,3-diol (2.94 mL, 40.00 mmol, 1.50 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (46.00 mg, 0.27 mmol, 0.01 eq) in toluene (50 mL). **1g** was obtained as a white powder (6.56 g, quantitative yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.45-1.50 (m, 1H, H⁹), 2.19-2.35 (m, 1H, H⁹), 4.01-4.10 (m, 2H, H⁸, H¹⁰), 4.26-4.32 (m, 2H, H⁸, H¹⁰), 5.79 (s, 1H, H⁷), 7.18-7.29 (m, 1H, H^{ar}), 7.33-7.38 (m, 1H, H^{ar}), 7.55 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H^{ar}), 7.70 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.70 (C9), 67.59 (C8 and C10), 100.92 (C7), 122.30 (C1), 127.54 (CH), 128.08 (CH), 130.30 (CH), 132.60 (CH), 137.50 (C6).

2-(2-bromo-4-methylphenyl)-1,3-dioxane (1h)



C₁₁H₁₃BrO₂
MW = 257.12 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 87 %

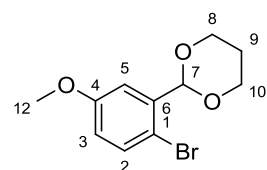
By using general procedure: 2-bromo-4-methylbenzaldehyde (1.00 g, 5.02 mmol, 1.00 eq), propane-1,3-diol (0.54 mL, 7.53 mmol, 1.50 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (8.60 mg, 50.02 μmol, 0.01 eq) in toluene (10 mL). **1h** was obtained as a colourless oil (1.12 g, 87 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.43-1.48 (m, 1H, H⁹), 2.18-2.33 (m, 4H, H⁹, H¹¹), 3.99-4.07 (m, 2H, H⁸, H¹⁰), 4.25-4.30 (m, 2H, H⁸, H¹⁰), 5.75 (s, 1H, H⁷), 7.15-7.17 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H⁴), 7.37 (bs, 1H, H²), 7.64 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.76 (C11), 25.81 (C9), 67.41 (C8 and C10), 100.86 (C7), 122.17 (C1), 128.12 (CH), 128.25 (CH), 132.82 (CH), 135.08 (C), 140.44 (C).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₁H₁₃BrO₂ [M+Na]⁺ m/z 278.9996, found m/z 278.9996.

2-(2-bromo-5-methoxyphenyl)-1,3-dioxane (1i)



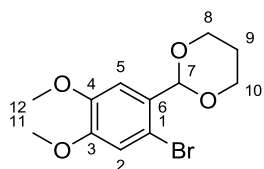
C₁₁H₁₃BrO₃
MW = 273.12 g·mol⁻¹
p-yellow oil
Yield: 97 %

By using general procedure: 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde (2.00 g, 9.30 mmol, 1.00 eq), propane-1,3-diol (1.00 mL, 13.95 mmol, 1.50 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (18.00 mg, 96.00 μmol, 0.01 eq) in toluene (20 mL). **1i** was obtained as a yellow oil (2.44 g, 97 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.44-1.49 (m, 1H, H^9), 2.18-2.34 (m, 1H, H^9), 3.82 (s, 3H, H^{12}), 3.99-4.08 (m, 2H, H^8 , H^{10}), 4.26-4.31 (m, 2H, H^8 , H^{10}), 5.73 (s, 1H, H^7), 6.78 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, H^3), 7.27 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, H^5), 7.42 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 25.68 (C9), 55.54 (C12), 67.57 (C8 and C10), 100.81 (C7), 112.59 (C), 112.78 (C3 or C5), 117.08 (C3 or C5), 133.23 (C2), 138.29 (C), 159.13 (C4).

2-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-1,3-dioxane (1j)



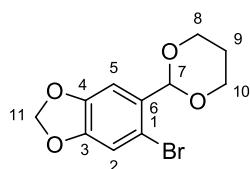
$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$
MW = 303.14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: quantitative

By using general procedure: 6-bromoveratraldehyde (2.00 g, 8.16 mmol, 1.00 eq), propane-1,3-diol (0.88 mL, 12.00 mmol, 1.50 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (15.00 mg, 0.08 mmol, 0.01 eq) in toluene (25 mL). **1j** was obtained as a pale yellow oil (2.50 g, quantitative yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.44-1.48 (m, 1H, H^9), 2.20-2.32 (m, 1H, H^9), 3.87 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 3.92 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 3.87-4.08 (m, 2H, H^8 , H^{10}), 4.25-4.30 (m, 2H, H^8 , H^{10}), 5.71 (s, 1H, H^7), 7.00 (s, 1H, H^{ar}), 7.22 (s, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 25.65 (C9), 56.01 (C11 or C12), 56.17 (C11 or C12), 67.57 (C8 and C10), 101.01 (C7), 110.32 (C2 or C5), 112.47 (C1), 115.10 (C2 or C5), 129.86 (C6), 148.57 (C3 or C4), 149.84 (C3 or C4).

5-bromo-6-(1,3-dioxan-2-yl)benzo[d][1,3]dioxole (1k)



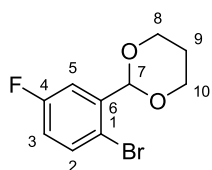
$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$
MW = 287.11 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White powder
Yield: quantitative

By using general procedure: 6-bromopiperonal (2.00 g, 8.73 mmol, 1.00 eq), propane-1,3-diol (0.94 mL, 13.10 mmol, 1.50 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (16.00 mg, 0.09 mmol, 0.01 eq) in toluene (25 mL). **1k** was obtained as a white powder (2.50 g, quantitative yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.43-1.48 (m, 1H, H^9), 2.20-2.32 (m, 1H, H^9), 3.97-4.06 (m, 2H, H^8 , H^{10}), 4.24-4.29 (m, 2H, H^8 , H^{10}), 5.70 (s, 1H, H^7), 5.98 (s, 2H, H^{11}), 6.98 (s, 1H, H^{ar}), 7.19 (s, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 25.64 (C9), 67.57 (C8 and C10), 100.84 (C7), 101.84 (C11), 108.06 (C2 or C5), 112.41 (C2 or C5), 113.31 (C1 or C6), 131.15 (C1 or C6), 147.50 (C3 or C4), 148.67 (C3 or C4).

2-(2-bromo-5-fluorophenyl)-1,3-dioxane (1l)



$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrFO}_2$
MW = 261.08 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: quantitative

By using general procedure: 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde (2.00 g, 9.85 mmol, 1.00 eq), propane-1,3-diol (1.06 mL, 14.70 mmol, 1.50 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (18.00 mg, 0.09 mmol, 0.01 eq) in toluene (25 mL). **1l** was obtained as a pale yellow oil (2.60 g, quantitative yield).

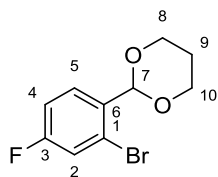
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.46-1.50 (m, 1H, H^9), 2.18-2.34 (m, 1H, H^9), 4.00-4.08 (m, 2H, H^8 , H^{10}), 4.26-4.31 (m, 2H, H^8 , H^{10}), 5.72 (s, 1H, H^7), 6.92-6.98 (m, 1H, H^{ar}), 7.44-7.52 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 25.61 (C9), 67.56 (C8 and C10), 100.21 (C7), 115.57 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$ Hz, C3 or C5), 116.23 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz, C1), 117.48 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.7$ Hz, C3 or C5), 133.84 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz, C2), 139.50 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.5$ Hz, C6), 162.08 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246.8$ Hz, C4).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -114.02.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrFO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 282.9745, found m/z 282.9750.

2-(2-bromo-4-fluorophenyl)-1,3-dioxane (1m)



$C_{10}H_{10}BrFO_2$
MW = 261.08 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: quantitative

By using general procedure: 2-bromo-4-fluorobenzaldehyde (2.00 g, 9.85 mmol, 1.00 eq), propane-1,3-diol (1.06 mL, 14.70 mmol, 1.50 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (18.00 mg, 0.09 mmol, 0.01 eq) in toluene (25 mL). **1m** was obtained as a pale yellow oil (2.60 g, quantitative yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.45-1.50 (m, 1H, H⁹), 2.17-2.37 (m, 1H, H⁹), 4.00-4.08 (m, 2H, H⁸, H¹⁰), 4.25-4.31 (m, 2H, H⁸, H¹⁰), 5.73 (s, 1H, H⁷), 7.04-7.11 (m, 1H, H^{ar}), 7.28-7.32 (m, 1H, H^{ar}), 7.68-7.72 (m, 1H, H^{ar}).

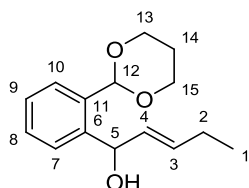
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.63 (C9), 67.52 (C8 and C10), 100.25 (C7), 114.62 (d, ²J_{CF} = 21.0 Hz, C2 or C4), 119.67 (d, ²J_{CF} = 25.5 Hz, C2 or C4), 122.47 (d, ³J_{CF} = 9.7 Hz, C1), 129.52 (d, ³J_{CF} = 8.7 Hz, C5), 133.95 (d, ⁴J_{CF} = 3.4 Hz, C6), 162.42 (d, ¹J_{CF} = 251.6 Hz, C3).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -110.94.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₀H₁₀BrFO₂ [M+Na]⁺ m/z 282.9745, found m/z 282.9745.

General procedure for the lithiation: To a solution of aryl bromide (1.0 eq) in THF at -78 °C was added n-BuLi (1.1 eq). The mixture was stirred for 30 min at -78 °C before the addition of the aldehyde (1.50 eq). The mixture was next stirred 1 h at -78 °C then overnight at room temperature. The reaction was then quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

(E)-1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)phenyl)pent-2-en-1-ol (2g)



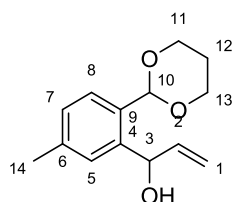
$C_{15}H_{20}O_3$
MW = 248.32 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 50 %

By using general procedure: **1g** (2.00 g, 8.24 mmol, 1.00 eq), a solution of 1.6 M *n*-BuLi (5.66 mL, 9.06 mmol, 1.10 eq) and *trans*-2-pentenal (1.00 mL, 9.88 mmol, 1.20 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **2g** as a pale yellow oil (1.02 g, 50 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (t, 3H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, H¹), 1.46-1.52 (m, 1H, H¹⁴), 2.14-2.19 (m, 2H, H²), 2.25-2.35 (m, 1H, H¹⁴), 3.06 (bs, 1H, OH), 4.00-4.06 (m, 2H, H¹³, H¹⁵), 4.28-4.34 (m, 2H, H¹³, H¹⁵), 5.66 (d, 1H, ³J_{HH} = 5.7 Hz, H⁵), 5.78 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 15.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H⁴), 5.79 (s, 1H, H¹²), 5.93 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ³J_{HH} = 15.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H³), 7.31-7.39 (m, 1H, H^{ar}), 7.36-7.39 (m, 1H, H^{ar}), 7.49 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H^{ar}), 7.60 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.53 (C1), 25.39 (C2), 25.65 (C14), 67.55 (C13 and C15), 70.60 (C5), 100.96 (C12), 126.89 (CH), 127.59 (CH), 127.54 (CH), 129.23 (CH), 130.00 (CH), 133.34 (CH), 135.67 (C), 141.41 (C).

1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)-5-methylphenyl)prop-2-en-1-ol (2h)



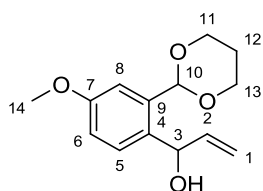
$C_{14}H_{18}O_3$
MW = 234.29 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 42 %

By using general procedure: **1h** (1.00 g, 3.89 mmol, 1.00 eq), a solution of 2.5 M *n*-BuLi (1.70 mL, 4.28 mmol, 1.10 eq) and freshly distilled acrolein (0.39 mL, 5.84 mmol, 1.50 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **2h** as a colourless oil (0.38 g, 42 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.41-1.47 (m, 1H, H¹²), 2.04-2.34 (m, 1H, H¹²), 2.35 (s, 3H, H¹⁴), 3.53 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.3 Hz, OH), 3.91-4.00 (m, 2H, H¹¹, H¹³), 4.21-4.26 (m, 2H, H¹¹, H¹³), 5.29 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.6 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, H¹), 5.48 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.6 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, H¹), 5.66 (m, 1H, H³), 5.70 (s, 1H, H¹⁰), 6.13 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 7.12 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H⁷), 7.26 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H⁵), 7.46 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, H⁸).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.26 (C14), 25.62 (C12), 67.47 (C11 and C13), 70.48 (C3), 101.18 (C10), 114.30 (C1), 127.04 (CH), 128.35 (CH), 128.50 (CH), 133.00 (C), 139.08 (C), 139.24 (C2), 140.64 (C).
HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 257.1153, found m/z 257.1152.

1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)-4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (**2i**)



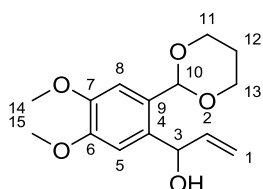
$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$
MW = 250.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White powder
Yield: 60 %

By using general procedure: **1i** (1.51 g, 5.49 mmol, 1.00 eq), a solution of 2.5 M *n*-BuLi (2.41 mL, 6.04 mmol, 1.10 eq) and freshly distilled acrolein (0.46 mL, 8.23 mmol, 1.50 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 65:35 as the eluent to afford **2i** as a white powder (0.82 g, 60%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.36-1.41 (m, 1H, H^{12}), 2.00-2.24 (m, 1H, H^{12}), 3.47 (bs, 1H, OH), 3.76 (s, 3H, H^{14}), 3.88-3.95 (m, 2H, H^{11} , H^{13}), 4.17-4.20 (m, 2H, H^{11} , H^{13}), 5.20-5.23 (m, 1H, H^1), 5.37-5.50 (m, 2H, H^1 , H^3), 5.68 (s, 1H, H^{10}), 6.01-6.10 (m, 1H, H^2), 6.82-6.84 (m, 1H, H^{ar}), 7.13 (m, 1H, H^{ar}), 7.29-7.32 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 25.55 (C12), 55.27 (C14), 67.38 (C11 and C13), 70.11 (C3), 100.21 (C10), 111.90 (CH), 114.07 (CH), 114.74 (C1), 129.18 (CH), 132.96 (C), 137.18 (C), 139.58 (C2), 158.95 (C7).
HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 273.1102, found m/z 273.1104.

1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)-4,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (**2j**)



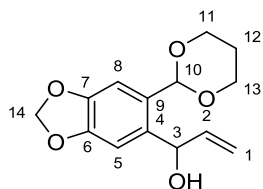
$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$
MW = 280.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White solid
Yield: 62 %

By using general procedure: **1j** (1.60 g, 5.98 mmol, 1.00 eq), a solution of 1.6 M *n*-BuLi (3.60 mL, 5.80 mmol, 1.10 eq) and freshly distilled acrolein (0.53 mL, 7.92 mmol, 1.50 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 50:50 as the eluent to afford **2j** as a white solid (0.91 g, 61 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.46-1.56 (m, 1H, H^{12}), 2.19-2.35 (m, 1H, H^{12}), 3.01 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, OH), 3.88 (s, 3H, H^{14} or H^{15}), 3.92 (s, 3H, H^{14} or H^{15}), 3.88-4.07 (m, 2H, H^{11} , H^{13}), 4.26-4.32 (m, 2H, H^{11} , H^{13}), 5.31 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^1), 5.50 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^1), 5.61 (m, 1H, H^3), 5.74 (s, 1H, H^{10}), 6.12 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.95 (s, 1H, H^{ar}), 7.15 (s, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 25.33 (C12), 55.85 (C14 or C15), 55.90 (C14 or C15), 67.43 (C11 and C13), 70.16 (C3), 100.21 (C10), 109.72 (C5 or C8), 110.66 (C5 or C8), 114.42 (C1), 128.50 (C4 or C9), 133.36 (C4 or C9), 139.15 (C2), 148.11 (C6 or C7), 149.17 (C6 or C7).

1-(6-(1,3-dioxan-2-yl)benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)prop-2-en-1-ol (**2k**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$
MW = 264.27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White solid
Yield: 62 %

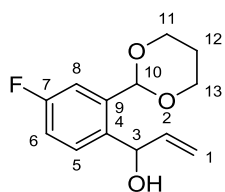
By using general procedure: **1k** (1.20 g, 4.18 mmol, 1.00 eq), a solution of 1.6 M *n*-BuLi (2.87 mL, 4.60 mmol, 1.10 eq) and freshly distilled acrolein (0.42 mL, 6.27 mmol, 1.50 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **2k** as a white solid (0.68, 62 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.46-1.56 (m, 1H, H^{12}), 2.17-2.33 (m, 1H, H^{12}), 2.95 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, OH), 3.95-4.06 (m, 2H, H^{11} , H^{13}), 4.25-4.32 (m, 2H, H^{11} , H^{13}), 5.30 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, H^1), 5.49 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, H^1), 5.59-5.62 (m, 1H, H^3), 5.70 (s, 1H, H^{10}), 5.96 (s, 2H, H^{14}), 6.08 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.94 (s, 1H, H^{ar}), 7.10 (s, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 25.54 (C12), 67.49 (C11 or C13), 67.51 (C11 or C13), 69.95 (C3), 100.27 (C10), 101.29 (C14), 107.26 (C5 or C8), 107.99 (C5 or C8), 114.70 (C1), 130.10 (C4 or C9), 135.09 (C4 or C9), 138.74 (C2), 147.02 (C6 or C7), 148.03 (C6 or C7).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 287.0895, found m/z 287.0894.

1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)-4-fluorophenyl)prop-2-en-1-ol (2l)



$C_{13}H_{15}FO_3$
MW = 238.25 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 59%

By using general procedure: **1l** (1.50 g, 5.77 mmol, 1.00 eq), a solution of 1.6 M *n*-BuLi (4.00 mL, 6.35 mmol, 1.10 eq) and freshly distilled acrolein (0.58 mL, 8.65 mmol, 1.50 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 75:25 as the eluent to afford **2l** as a pale yellow oil (0.80 g, 59 %).

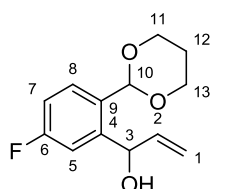
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.48-1.53 (m, 1H, H¹²), 2.21-2.34 (m, 1H, H¹²), 3.02 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.7 Hz, OH), 3.97-4.07 (m, 2H, H¹¹, H¹³), 4.27-4.34 (m, 2H, H¹¹, H¹³), 5.32 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 10.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹), 5.49 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H¹), 5.58-5.62 (m, 1H, H³), 5.76 (s, 1H, H¹⁰), 6.11 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 10.6 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 7.04 (ddd, 1H, ³J_{HF} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, H⁶), 7.34 (dd, 1H, ³J_{HF} = 9.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, H⁸), 7.43 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HF} = 5.7 Hz, H⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.52 (C12), 67.45 (C11 or C13), 67.51 (C11 or C13), 70.15 (C3), 99.62 (C10), 114.02 (d, ²J_{CF} = 23.5 Hz, C6 or C8), 114.81 (C1), 115.88 (d, ²J_{CF} = 21.0 Hz, C6 or C8), 129.84 (d, ³J_{CF} = 8.0 Hz, C5), 136.43 (d, ⁴J_{CF} = 3.6 Hz, C4), 138.18 (d, ³J_{CF} = 7.4 Hz, C9), 138.77 (C2), 161.58 (d, ¹J_{CF} = 245.2 Hz, C7).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -114.01.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₃H₁₅FO₃ [M+Na]⁺ m/z 261.0903, found m/z 261.0901.

1-(2-(1,3-dioxan-2-yl)-5-fluorophenyl)prop-2-en-1-ol (2m)



$C_{13}H_{15}FO_3$
MW = 238.25 g·mol⁻¹
Yellow oil
Yield: 73 %

By using general procedure: **1m** (1.50 g, 5.77 mmol, 1.00 eq), a solution of 1.6 M *n*-BuLi (4.00 mL, 6.35 mmol, 1.10 eq) and freshly distilled acrolein (0.58 mL, 8.65 mmol, 1.50 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **2m** as a yellow oil (0.99 g, 73 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.47-1.53 (m, 1H, H¹²), 2.19-2.36 (m, 1H, H¹²), 3.14 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.4 Hz, OH), 3.97-4.07 (m, 2H, H¹¹, H¹³), 4.26-4.34 (m, 2H, H¹¹, H¹³), 5.34 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 10.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹), 5.52 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹), 5.72 (m, 2H, H³, H¹⁰), 6.10 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 10.6 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 7.04 (ddd, 1H, ³J_{HF} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 2.7 Hz, H⁷), 7.18 (dd, 1H, ³J_{HF} = 9.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, H⁵), 7.56 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HF} = 5.8 Hz, H⁸).

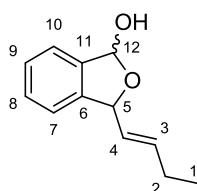
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.49 (C12), 67.43 (C11 and C13), 69.75 (d, ⁴J_{CF} = 1.0 Hz, C3), 100.16 (C10), 114.20 (d, ²J_{CF} = 21.2 Hz, C5 or C7), 114.36 (d, ²J_{CF} = 22.4 Hz, C5 or C7), 114.92 (C1), 129.00 (d, ³J_{CF} = 8.3 Hz, C8), 131.62 (d, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz, C9), 138.73 (C2), 143.72 (d, ³J_{CF} = 6.9 Hz, C4), 163.08 (d, ¹J_{CF} = 247.5 Hz, C6).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -112.00.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₃H₁₅FO₃ [M+Na]⁺ m/z 261.0903, found m/z 261.0903.

General procedure for the deprotection/cyclisation sequence: A solution of allylic alcohol (1.00 eq) and p-toluenesulfonic acid (0.05 eq) in a THF/H₂O mixture (2:1) was heated at 80 °C for 18 h. The reaction mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO₃ and then extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

(E)-3-(but-1-enyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (3g)



$C_{12}H_{14}O_2$
MW = 190.24 g·mol⁻¹
Yellow oil
Yield: 33 %

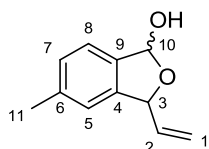
By using general procedure: **2g** (0.98 g, 3.95 mmol, 1.00 eq) and APTS (37.00 mg, 0.19 mmol, 0.05 eq) in THF/H₂O (20 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **3g** as a yellow oil (0.25 g, 33 %, 55:45 mixture of diastereoisomers in equilibrium with 1 % aldehyde as determined by ¹H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, H^1), 1.06 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, H^1), 2.11-2.17 (m, 4H, H^2), 3.00-3.11 (m, 2H, OH), 5.40-5.62 (m, 3H, H^3 , H^5), 5.76 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.0 Hz, H^5), 5.92-6.05 (m, 2H, H^4), 6.43 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.6 Hz, H^{12}), 6.54 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, H^{12}), 7.18-7.20 (m, 2H, H^{ar}), 7.35-7.47 (m, 6H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 13.21 (C1), 13.25 (C1), 25.13 (C2), 25.21 (C2), 84.15 (C5), 84.53 (C5), 100.66 (C12), 100.86 (C12), 121.99 (CH), 122.05 (CH), 122.87 (CH), 122.95 (CH), 127.90 (CH), 128.17 (CH), 129.42 (CH), 129.63 (CH), 136.07 (CH), 137.21 (CH), 139.09 (C), 139.14 (C), 141.99 (C), 142.05 (C).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 213.0891, found m/z 213.0894.

5-methyl-3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (3h)



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$
MW = 176.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 77 %

By using general procedure: **2h** (0.30 g, 1.28 mmol, 1.00 eq) and APTS (12.00 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq) in a THF/ H_2O mixture (2:1, 6 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **3h** as a colourless oil (0.17 g, 77 %, 56:44 mixture of diastereoisomers in

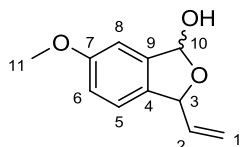
equilibrium with 4 % of aldehyde as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.40 (s, 6H, H^{11}), 4.46 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.7 Hz, OH), 4.58 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.2 Hz, OH), 5.19-5.23 (m, 1H, H^1), 5.25-5.28 (m, 1H, H^1), 5.41-5.42 (m, 1H, H^1), 5.44-5.47 (m, 2H, H^1 , H^3), 5.68-5.71 (m, 1H, H^3), 5.75-5.87 (m, 1H, H^2), 5.97 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, H^2), 6.41 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.7 Hz, H^{10}), 6.49 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.2 Hz, H^{10}), 6.97-6.99 (m, 2H, H^{ar}), 7.15-7.17 (m, 2H, H^{ar}), 7.29-7.31 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.42 (C11), 83.96 (C3), 84.44 (C3), 100.70 (C10), 100.89 (C10), 116.57 (C1), 117.48 (C1), 122.16 (CH), 122.23 (CH), 122.73 (CH), 122.80 (CH), 129.15 (CH), 129.19 (CH), 136.21 (C), 136.35 (C), 137.40 (C2), 138.90 (C2), 139.39 (C), 139.41 (C), 141.57 (C), 141.64 (C).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 199.0735, found m/z 199.0736.

6-methoxy-3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (3i)



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$
MW = 192.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 39 %

By using general procedure: **2i** (0.40 g, 1.63 mmol, 1.00 eq) and APTS (14.00 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq) in a THF/ H_2O mixture (2:1, 8.0). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 65:35 as the eluent to afford **3i** as a colourless oil (0.13 g, 39 %, 51:49 mixture of diastereoisomers

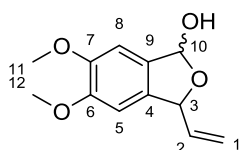
in equilibrium with 2 % of aldehyde as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.28 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.2 Hz, OH), 3.34 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, OH), 3.84 (s, 6H, H^{11}), 5.21-5.25 (m, 1H, H^1), 5.26-5.29 (m, 1H, H^1), 5.42-5.43 (m, 1H, H^1), 5.47-5.49 (m, 2H, H^1 , H^3), 5.70-5.73 (m, 1H, H^3), 5.76-5.88 (m, 1H, H^2), 5.97 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, H^2), 6.41 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.2 Hz, H^{10}), 6.50 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, H^{10}), 6.94-6.98 (m, 4H, H^{ar}), 7.07-7.12 (m, 2H, H^8).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.59 (C11), 83.95 (C3), 84.31 (C3), 100.70 (C10), 100.88 (C10), 107.13 (C6 or C8), 107.20 (C6 or C8), 116.49 (C1), 116.60 (C6 or C8), 116.71 (C6 or C8), 117.39 (C1), 122.67 (C5), 122.74 (C5), 133.26 (C), 133.29 (C), 137.56 (C2), 139.04 (C2), 140.42 (C), 140.49 (C), 160.17 (C7).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 215.0684, found m/z 215.0683.

5,6-dimethoxy-3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (3j)



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$
MW = 222.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White powder
Yield: 75 %

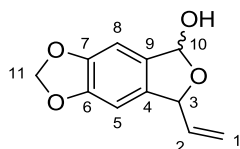
By using general procedure: **2j** (0.30 g, 1.07 mmol, 1.00 eq) and APTS (0.01 g, 0.05 mmol, 0.05 eq) in a THF/ H_2O mixture (2:1, 10.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 50:50 as the eluent to afford **3j** as a colourless oil which crystallised slowly in the fridge (0.17 g,

75 %, 51:49 mixture of diastereoisomers in equilibrium with 16 % of aldehyde as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.19 (m, 2H, OH), 3.90 (s, 6H, H^{11} or H^{12}), 3.99 (s, 6H, H^{11} or H^{12}), 5.21-5.35 (m, 2H, H^1), 5.36-5.51 (m, 3H, H^1 , H^3), 5.70-5.73 (m, 1H, H^3), 5.97 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.07 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.41 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^{10}), 6.50 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^{10}), 6.65 (s, 1H, H^{ar}), 6.66 (s, 1H, H^{ar}), 6.93 (s, 1H, H^{ar}), 6.94 (s, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 56.14 (C11 and C12), 84.46 (C3), 84.69 (C3), 101.19 (C10), 101.34 (C10), 104.13 (C5 or C8), 104.16 (C5 or C8), 105.22 (C5 or C8), 105.25 (C5 or C8), 115.24 (C), 115.47 (C), 116.71 (C1), 117.60 (C1), 130.74 (C), 130.78 (C), 133.41 (C), 133.43 (C), 137.64 (C2), 139.05 (C2), 149.78 (C), 149.80 (C), 150.77 (C).

7-vinyl-5,7-dihydroisobenzofuro[5,6-d][1,3]dioxol-5-ol (**3k**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$
MW = 206.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White solid
Yield: 70 %

By using general procedure: **2k** (0.35 g, 1.32 mmol, 1.00 eq) and APTS (12.00 mg, 0.06 mmol, 0.05 eq) in a THF/ H_2O mixture (2:1, 9.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 50:50 as the eluent to afford **3k** as a white solid (0.19 g, 70 %, 52:48 mixture of

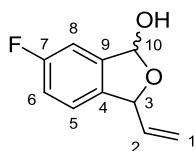
diastereoisomers in equilibrium with 8 % of aldehyde as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.27 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, OH), 4.38 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, OH), 5.18-5.44 (m, 4H, H^1), 5.60-5.62 (m, 1H, H^3), 5.69-5.81 (m, 1H, H^2), 5.80 (m, 1H, H^3), 5.85-5.94 (m, 1H, H^2), 5.98 (s, 4H, H^{11}), 6.32 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, H^{10}), 6.40 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^{10}), 6.54 (s, 1H, H^{ar}), 6.55 (s, 1H, H^{ar}), 6.78 (s, 1H, H^{ar}), 6.79 (s, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 84.07 (C3), 84.42 (C3), 100.66 (C10), 100.82 (C10), 101.75 (C11), 101.98 (C5 or C8), 101.99 (C5 or C8), 103.07 (C5 or C8), 116.82 (C1), 117.70 (C1), 131.98 (C4 or C9), 132.05 (C4 or C9), 134.85 (C4 or C9), 134.91 (C4 or C9), 137.42 (C2), 138.85 (C2), 148.22 (C6 or C7), 148.23 (C6 or C7), 149.26 (C6 or C7), 149.27 (C6 or C7).

HRMS ESI (+), $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20/80), calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 229.0477, found m/z 229.0476.

6-fluoro-3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (**3l**)



$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}_2$
MW = 180.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yellow oil
Yield: 73 %

By using general procedure: **2l** (0.70 g, 2.95 mmol, 1.00 eq) and APTS (28.00 mg, 0.14 mmol, 0.05 eq) in a THF/ H_2O mixture (2:1, 20.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **3l** as a yellow oil (0.39 g, 73 %, 54:46 mixture of diastereoisomers as determined by

^1H NMR spectroscopy).

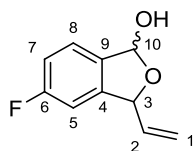
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.05-3.07 (m, 2H, OH), 5.26 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^1), 5.31 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, H^1), 5.45 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, H^3), 5.50-5.52 (m, 2H, H^1), 5.74 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, H^3), 5.78-5.89 (m, 1H, H^2), 5.98 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.43 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H^{10}), 6.52 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, H^{10}), 7.08-7.19 (m, 6H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 83.90 (C3), 84.22 (C3), 100.30 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.7$ Hz, C10), 100.50 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz, C10), 110.08 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.5$ Hz, C6 or C8), 110.10 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.5$ Hz, C6 or C8), 116.96 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.2$ Hz, C6 or C8), 117.01 (C1), 117.01 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.5$ Hz, C6 or C8), 118.01 (C1), 123.31 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz, C5), 123.38 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.3$ Hz, C5), 136.80 (d, $^4J_{\text{CF}} = 1.7$ Hz, C4), 136.89 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.0$ Hz, C4), 136.94 (C2), 138.49 (C2), 140.96 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.4$ Hz, C9), 140.99 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.4$ Hz, C9), 163.03 (d, $^1J_{\text{CF}} = 246.7$ Hz, C7).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -114.10, -114.14.

HRMS ESI (+), CH_3CN , calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 203.0484, found m/z 203.0485.

5-fluoro-3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (3m)



$C_{10}H_9FO_2$
MW = 180.18 $g \cdot mol^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: 80 %

By using general procedure: **2m** (0.40 g, 1.68 mmol, 1.00 eq) and APTS (16.00 mg, 0.08 mmol, 0.05 eq) in a THF/H₂O mixture (2:1, 10.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **3m** as a pale yellow oil (0.24 g, 80 %, 56:44 mixture of diastereoisomers in

equilibrium with 3 % of aldehyde as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.00 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, OH), 3.03 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, OH), 5.28 (d, 1H, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H¹), 5.33 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H¹), 5.46-5.33 (m, 2H, H¹), 5.74-5.77 (m, 1H, H³), 5.74 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H³), 5.78-5.90 (m, 1H, H²), 5.99 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.44 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H¹⁰), 6.52 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, H¹⁰), 6.87-6.90 (m, 2H, H^{ar}), 7.05-7.11 (m, 2H, H^{ar}), 7.40-7.44 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 83.71 (d, ⁴J_{CF} = 2.7 Hz, C3), 84.22 (d, ⁴J_{CF} = 2.7 Hz, C3), 100.22 (C10), 100.41 (C10), 108.87 (d, ²J_{CF} = 23.9 Hz, C5 or C7), 108.92 (d, ²J_{CF} = 23.8 Hz, C5 or C7), 115.62 (d, ²J_{CF} = 23.4 Hz, C5 or C7), 115.72 (d, ²J_{CF} = 23.3 Hz, C5 or C7), 117.39 (C1), 118.26 (C1), 124.55 (d, ³J_{CF} = 7.1 Hz, C8), 124.67 (d, ³J_{CF} = 7.1 Hz, C8), 134.44 (d, ⁴J_{CF} = 2.2 Hz, C9), 134.58 (d, ⁴J_{CF} = 2.3 Hz, C9), 136.51 (C2), 138.03 (C2), 143.67 (d, ³J_{CF} = 8.6 Hz, C4), 143.82 (d, ³J_{CF} = 8.6 Hz, C4), 163.72 (d, ¹J_{CF} = 247.5 Hz, C6), 167.74 (d, ¹J_{CF} = 247.6 Hz, C6).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -112.10, -112.14.

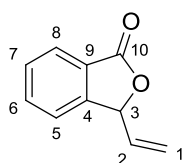
HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₀H₉FO₂ [M+Na]⁺ m/z 203.0484, found m/z 203.0484.

Synthesis of 5 membered ring lactones

General procedure for the oxidation: A solution of lactol (1.00 eq), PDC (1.50 eq) and sodium acetate (1.50 eq) in anhydrous DCM was stirred at room temperature overnight. The mixture was next filtered through celite and evaporated. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

NB: the not isomerized lactone can sometimes be isolated by using general procedure for the oxidation/isomerisation tandem reaction.

3-vinylisobenzofuran-1(3H)-one (4a)



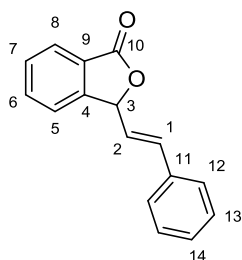
$C_{10}H_8O_2$
MW = 160.17 $g \cdot mol^{-1}$
White powder
Mp = 50 °C
Yield: 66 %

By using general procedure for the oxidation: **3a** (0.20 g, 1.23 mmol, 1.00 eq), PDC (0.78 g, 2.09 mmol, 1.50 eq) and sodium acetate (0.16 mg, 2.09 mmol, 1.50 eq) in anhydrous DCM (40 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **4a** as a white powder (0.13 g, 66 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.41-5.45 (m, 1H, H¹), 5.60-5.66 (m, 1H, H¹), 5.84-5.91 (m, 2H, H², H³), 7.44 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H^{ar}), 7.54-7.59 (m, 1H, H^{ar}), 7.68-7.73 (m, 1H, H^{ar}), 7.93 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 82.01 (C3), 119.66 (C1), 122.55 (CH), 125.56 (CH), 125.64 (CH), 129.39 (CH), 133.34 (C), 134.22 (C2), 148.55 (C), 170.26 (C10).

(E)-3-styrylisobenzofuran-1(3H)-one (4c)



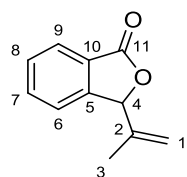
$C_{16}H_{12}O_2$
MW = 236.27 $g \cdot mol^{-1}$
White powder
Yield: 65 %

By using general procedure for the oxidation: **3c** (10.00 mg, 0.04 mmol, 1.00 eq), PDC (23.60 mg, 0.06 mmol, 1.50 eq) and sodium acetate (5.00 mg, 0.06 mmol, 1.50 eq) in anhydrous DCM (3 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **4c** as a white powder (6.00 mg, 65 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.94 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, H³), 6.06 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 15.6 Hz, H²), 6.83 (dd, 1H, ³J_{HH} = 15.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H¹), 7.12-7.89 (m, 9H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 82.05 (C3), 122.67 (CH), 123.91 (CH), 125.80 (CH), 125.86 (C), 126.91 (CH), 128.70 (CH), 128.74 (CH), 129.46 (CH), 134.20 (CH), 135.21 (CH), 135.44 (C), 148.81 (C), 170.26 (C10).

3-(prop-1-en-2-yl)isobenzofuran-1(3H)-one (4e)



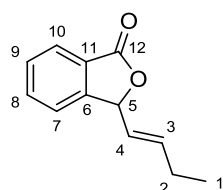
$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$
 MW = 174.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 White powder
 Mp = 56-58 $^{\circ}\text{C}$
 Yield: 64 %

By using general procedure for the oxidation: **3e** (40.00 mg, 0.22 mmol, 1.00 eq), PDC (128.00 mg, 0.34 mmol, 1.50 eq) and sodium acetate (27.00 mg, 0.34 mmol, 1.50 eq) in anhydrous DCM (10 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **4e** as a white powder (25.00 mg, 64 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.51 (s, 3H, H^3), 5.17 (bs, 1H, H^1), 5.85 (bs, 1H, H^1), 5.91 (s, 1H, H^4), 7.41 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, H^{ar}), 7.54-7.58 (m, 1H, H^{ar}), 7.69 (m, 1H, H^{ar}), 7.92 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.01 (C3), 84.96 (C4), 116.79 (C1), 122.28 (CH), 125.59 (CH), 126.21 (C), 129.40 (CH), 134.14 (CH), 140.71 (C), 148.27 (C), 170.52 (C11).

(E)-3-(but-1-enyl)isobenzofuran-1(3H)-one (4g)



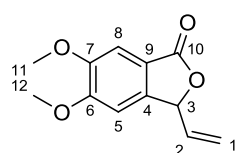
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$
 MW = 188.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 White powder
 Yield: 20 %

By using general procedure for the tandem reaction: **3g** (0.05 g, 0.26 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (0.04 g, 0.31 mmol, 1.20 eq) and $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (6.60 mg, 13.10 μmol , 0.05 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **4g** as a white powder (0.02 g, 20 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.06 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, H^1), 2.12-2.21 (m, 2H, H^2), 5.41-5.49 (m, 1H, H^3), 5.82 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H^5), 6.13 (m, 1H, H^4), 7.42 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, H^{ar}), 7.52-7.57 (m, 1H, H^{ar}), 7.67-7.71 (m, 1H, H^{ar}), 7.92 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 12.95 (C1), 25.25 (C2), 82.28 (C5), 122.57 (CH), 124.21 (CH), 125.59 (CH), 125.91 (C), 129.19 (CH), 134.00 (CH), 139.55 (CH), 149.24 (C), 170.38 (C12).

5,6-dimethoxy-3-vinylisobenzofuran-1(3H)-one (4j)



$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$
 MW = 220.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 White powder
 Yield: 22 %

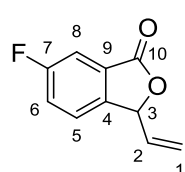
By using general procedure for the tandem reaction: **3j** (50.00 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (0.04 g, 0.27 mmol, 1.20 eq) and $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (10.40 mg, 22.20 μmol , 0.10 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 50:50 as the eluent to afford **4j** as a white

powder (11.00 mg, 22 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.96 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 3.99 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 5.43 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, H^1), 5.61 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.4$ Hz, H^1), 5.72 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, H^3), 5.80 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.4$ Hz, H^2), 6.81 (s, 1H, H^5 or H^8), 7.30 (s, 1H, H^5 or H^8).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 56.35 (C11 or C12), 56.44 (C11 or C12), 81.64 (C3), 103.71 (C5 or C8), 106.07 (C5 or C8), 117.60 (C4 or C9), 119.99 (C1), 133.81 (C2), 143.12 (C4 or C9), 150.72 (C6 or C7), 154.96 (C6 or C7), 170.56 (C10).

6-fluoro-3-vinylisobenzofuran-1(3H)-one (4l)



$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FO}_2$
 MW = 178.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 White powder
 Mp = 52 $^{\circ}\text{C}$
 Yield: 72 %

By using general procedure: **3l** (70.00 mg, 0.38 mmol, 1.00 eq), PDC (0.22 g, 0.58 mmol, 1.50 eq) and sodium acetate (46.00 mg, 0.58 mmol, 1.50 eq) in anhydrous DCM (15 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **4l** as a white powder (50.00 mg, 72 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.41-5.44 (m, 1H, H^1), 5.58-5.63 (m, 1H, H^1), 5.80-5.87 (m, 2H, H^2 , H^3), 7.40-7.42 (m, 2H, H^{ar}), 7.51-7.54 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 81.89 (C3), 112.01 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 23.9 Hz, C6 or C8), 120.31 (C1), 122.14 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 24.1 Hz, C6 or C8), 124.22 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.7 Hz, C5), 127.83 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 9.0 Hz, C9), 133.07 (C2), 144.02 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.2 Hz, C4), 163.36 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 249.8 Hz, C7), 168.9 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.7 Hz, C10).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -111.09.

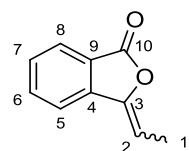
HRMS ESI (+), ASAP, 200 °C, calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 179.0508, found m/z 179.0510.

Synthesis of 5 membered ring isomerized lactones

General procedure for the oxidation/isomerisation: A solution of lactol (1.00 eq), K_2CO_3 (1.20 eq) and $[\text{Cp}^\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (0.10 eq) in dry toluene was heated at 80 °C for 48 hours. The mixture was next filtrated on celite and evaporated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.*

NB: in every case, ^{13}C NMR data correspond to Z isomer.

3-ethylideneisobenzofuran-1(3H)-one (5a)



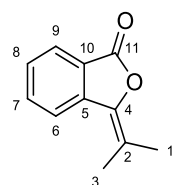
$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2$
MW = 160.17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 40 %

By using general procedure for the tandem reaction: **3a** (30.00 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (30.00 mg, 0.22 mmol, 1.20 eq) and $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (10.00 mg, 0.09 mmol, 0.10 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **5a** as a colourless oil (0.01 g, 30 %, 93:7 (Z/E) mixture of isomers as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = (**E**) 2.17 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.2 Hz, H^1), 5.94 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, H^2), 7.50-7.55 (m, 1H, H^{ar}), 7.63-7.72 (m, 2H, H^{ar}), 7.90-7.92 (m, 1H, H^{ar}). (**Z**) 2.05 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.2 Hz, H^1), 5.69 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, H^2), 7.50-7.55 (m, 1H, H^{ar}), 7.63-7.72 (m, 2H, H^{ar}), 7.90-7.92 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 30.17 (C1), 104.16 (C2), 119.51 (CH), 124.45 (C), 125.26 (CH), 129.30 (CH), 134.22 (CH), 139.54 (C), 146.40 (C), 167.13 (C10).

3-(propan-2-ylidene)isobenzofuran-1(3H)-one (5e)



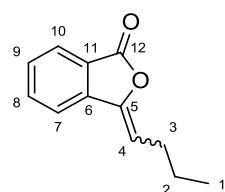
$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$
MW = 174.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 50 %

By using general procedure for the tandem reaction: **4e** (30.00 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (28.00 mg, 0.22 mmol, 1.20 eq) and $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (8.40 mg, 0.02 mmol, 0.10 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **5e** as a colourless oil (15.00 mg, 50 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.14 (s, 3H, H^1 or H^3), 2.21 (s, 3H, H^1 or H^3), 7.47-7.52 (m, 1H, H^{ar}), 7.68-7.73 (m, 1H, H^{ar}), 7.81-7.83 (m, 1H, H^{ar}), 7.93-7.96 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 18.73 (C1 or C3), 20.28 (C1 or C3), 116.79 (C), 119.48 (CH), 122.59 (C), 125.57 (CH), 128.32 (CH), 134.16 (CH), 138.31 (C), 148.26 (C), 167.12 (C11).

3-butylideneisobenzofuran-1(3H)-one (5g)



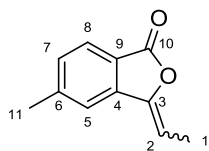
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$
MW = 188.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White powder
Yield: 20 %

By using general procedure for the tandem reaction: **3g** (50.00 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (43.00 mg, 0.31 mmol, 1.20 eq) and $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (13.30 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **5g** as a white powder (10.00 mg, 20 %, 92:8 (Z/E) mixture of isomers as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = (**E**) 1.01 (m, 3H, H^1), 1.52-1.64 (m, 2H, H^2), 2.52-2.61 (m, 2H, H^3), 5.89 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H^4), 7.50 (m, 1H, H^{ar}), 7.65-7.72 (m, 2H, H^{ar}), 7.90-7.92 (m, 2H, H^{ar}). (**Z**) 1.01 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, H^1), 1.52-1.64 (m, 2H, H^2), 2.44-2.52 (m, 2H, H^3), 5.66 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^4), 7.50 (m, 1H, H^{ar}), 7.65-7.72 (m, 2H, H^{ar}), 7.90-7.92 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 13.80 (C1), 22.53 (C2), 27.79 (C3), 109.45 (CH), 119.62 (CH), 124.50 (C), 125.62 (CH), 129.32 (CH), 134.19 (CH), 139.61 (C), 145.77 (C), 167.20 (C12).

3-ethylidene-5-methylisobenzofuran-1(3H)-one (5h)



$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$

MW = 174.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Pale yellow oil

Yield: 45 %

By using general procedure for the tandem reaction: **4h** (50.00 mg, 0.28 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (47.00 mg, 0.34 mmol, 1.20 eq) and $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (14.00 mg, 0.30 mmol, 0.10 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford the **5h** as a pale

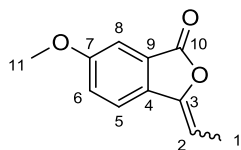
yellow oil (25.00 mg, 45 %, 93:7 (Z/E) mixture of isomers as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = (**E**) 2.12 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^1), 3.92 (s, 3H, H^{11}), 5.82 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^2), 7.38 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.4$ Hz, H^7), 7.65 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 0.4$ Hz, H^5), 7.83 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, H^8). (**Z**) 2.02 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^1), 3.90 (s, 3H, H^{11}), 5.54 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^2), 7.32 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.4$ Hz, H^7), 7.43 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 0.4$ Hz, H^5), 7.78 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H^8).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 11.24 (C1), 22.14 (C11), 103.67 (CH), 119.64 (CH), 122.05 (C), 125.00 (CH), 130.68 (C2), 140.02 (C), 145.44 (C), 146.42 (C), 167.18 (C10).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 197.0578, found m/z 197.0580.

3-ethylidene-6-methoxyisobenzofuran-1(3H)-one (5i)



$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$

MW = 190.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White powder

Yield: 40 %

By using general procedure for the tandem reaction: **3i** (50.00 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (43 mg, 0.32 mmol, 1.20 eq) and $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (13.00 mg, 0.03 mmol, 0.10 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford the **5i** as a

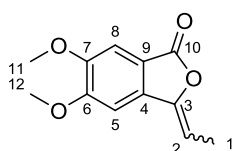
white powder (20.00 mg, 40 %, 90:10 (Z/E) mixture of isomers as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = (**E**) 2.12 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^1), 3.92 (s, 3H, H^{11}), 5.82 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^2), 6.89-6.96 (m, 1H, H^{ar}), 7.05-7.07 (m, 1H, H^{ar}), 7.23-7.31 (m, 1H, H^{ar}), 7.51-7.54 (m, 1H, H^{ar}). (**Z**) 2.02 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^1), 3.90 (s, 3H, H^{11}), 5.54 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^2), 7.05-7.07 (m, 1H, H^{ar}), 7.23-7.31 (m, 1H, H^{ar}), 7.51-7.54 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 11.20 (C1), 55.82 (C11), 102.42 (CH), 106.43 (CH), 120.73 (CH), 123.77 (CH), 125.90 (C), 132.73 (C), 137.41 (C), 146.22 (C7), 160.92 (C10).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 213.0527, found m/z 213.0530.

3-ethylidene-5,6-dimethoxyisobenzofuran-1(3H)-one (5j)



$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$

MW = 220.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White powder

Yield: 20 %

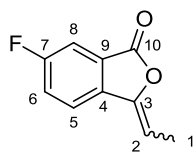
By using general procedure for the tandem reaction: **3j** (50.00 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (0.04 g, 0.27 mmol, 1.20 eq) and $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (10.40 mg, 22.20 μmol , 0.10 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 50:50 as the eluent to afford **5j** as a white

powder (7.00 mg, 20 %, 92:8 (Z/E) mixture of isomers as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = (**E**) 2.13 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^1), 3.99 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 4.04 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 5.82 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^2), 7.00 (s, 1H, H^{ar}), 7.26 (s, 1H, H^{ar}). (**Z**) 2.02 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^1), 3.96 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 4.01 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 5.54 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^2), 7.00 (s, 1H, H^{ar}), 7.26 (s, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 11.27 (C1), 56.36 (C11 or C12), 56.41 (C11 or C12), 100.55 (C5 or C8), 102.65 (C5 or C8), 105.30 (C2), 117.00 (C), 134.29 (C), 146.29 (C), 151.14 (C), 155.13 (C), 167.36 (C10).

3-ethylidene-6-fluoroisobenzofuran-1(3H)-one (5l)



$C_{10}H_7FO_2$
MW = 178.16 g·mol⁻¹
White powder
Mp = 70 °C
Yield: 35 %

By using general procedure for the tandem reaction: **3l** (50.00 g, 0.27 mmol, 1.00 eq), K₂CO₃ (46.00 mg, 0.33 mmol, 1.20 eq) and [Cp*Ru(CH₃CN)₃]PF₆ (14.00 mg, 0.03 mmol, 0.10 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **5l** as a white powder (14.00 mg, 35 %, 92:8 (Z/E) mixture of isomers as determined by ¹H NMR

spectroscopy).

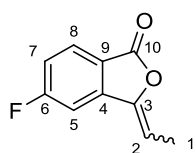
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = (**E**) 2.15 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, H¹), 5.92 (q, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, H²), 7.40 (m, 1H, H^{ar}), 7.54 (m, 1H, H^{ar}), 7.62 (m, 1H, H^{ar}). (**Z**) 2.05 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H¹), 5.65 (q, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H²), 7.40 (dt, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{FH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H⁶), 7.54 (dd, 1H, ³J_{FH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, H⁸), 7.62 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{FH} = 4.2 Hz, H⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.30 (C1), 104.28 (C2), 111.42 (d, ²J_{CF} = 23.9 Hz, C6 or C8), 121.43 (d, ³J_{CF} = 8.7 Hz, C5), 122.61 (d, ²J_{CF} = 24.7 Hz, C6 or C8), 126.28 (d, ³J_{CF} = 8.9 Hz, C9), 135.58 (d, ⁴J_{CF} = 2.2 Hz, C4), 145.69 (C3), 163.15 (d, ¹J_{CF} = 250.1 Hz, C7), 165.94 (d, ⁴J_{CF} = 4.1 Hz, C10).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = (**E**) -109.99. (**Z**) -109.94.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₀H₇FO₂ [M+Na]⁺ m/z 201.0327, found m/z 201.0327.

3-ethylidene-5-fluoroisobenzofuran-1(3H)-one (5m)



$C_{10}H_7FO_2$
MW = 178.16 g·mol⁻¹
White powder
Yield: 50 %

By using general procedure for the tandem reaction: **3m** (50.00 g, 0.27 mmol, 1.00 eq), K₂CO₃ (46.00 mg, 0.33 mmol, 1.20 eq) and [Cp*Ru(CH₃CN)₃]PF₆ (14.00 mg, 0.03 mmol, 0.10 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **5m** as a white powder (25.00 mg, 50

%, 96:4 (Z/E) mixture of isomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = (**E**) 2.11 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H¹), 5.95 (q, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H²), 7.18 (m, 1H, H^{ar}), 7.23-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.86 (m, 1H, H^{ar}). (**Z**) 2.01 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H¹), 5.66 (q, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H²), 7.18 (dt, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{FH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H⁷), 7.23-7.26 (m, 1H, H⁵), 7.86 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{FH} = 4.7 Hz, H⁸).

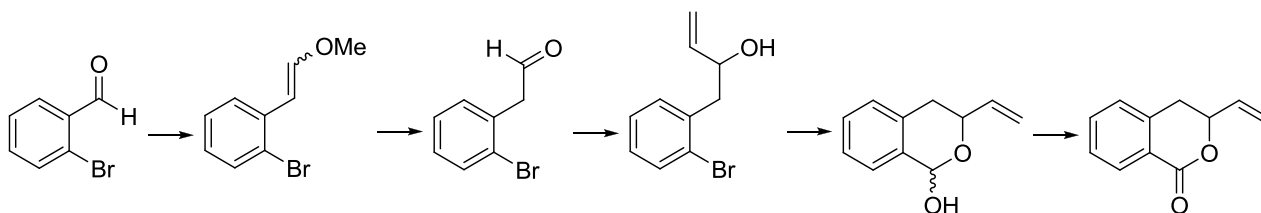
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.35 (C1), 105.69 (C2), 106.38 (d, ²J_{CF} = 24.9 Hz, C5 or C7), 117.77 (d, ²J_{CF} = 24.5 Hz, C5 or C7), 120.61 (d, ⁴J_{CF} = 1.8 Hz, C9), 127.76 (d, ³J_{CF} = 10.5 Hz, C8), 142.01 (d, ³J_{CF} = 11.0 Hz, C4), 145.52 (d, ⁴J_{CF} = 4.0 Hz, C3), 165.96 (C10), 166.80 (d, ¹J_{CF} = 255.3 Hz, C6).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = (**E**) -102.37. (**Z**) -102.58.

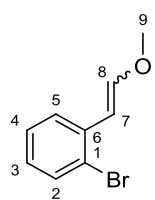
HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₀H₇FO₂ [M+Na]⁺ m/z 201.0327, found m/z 201.0328.

Synthesis of 6 membered ring lactols

Synthesis of lactone 16



1-bromo-2-(2-methoxyvinyl)benzene (8)



C₉H₉BrO

MW = 213.07 g·mol⁻¹

Colourless oil

Yield: quantitative

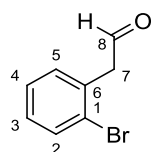
The (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (0.22 g, 0.65 mmol, 1.20 eq) was dried at 80 °C under vacuum during 2 h. Anhydrous THF (1.5 mL) was next added and the solution was cooled at 0 °C. 1.0 M sodium bis(trimethylsilyl)amide in THF (0.65 mL, 0.65 mmol, 1.20 eq) was slowly added to the solution under argon atmosphere and the mixture was stirred at 0 °C for 20 min.

Bromobenzaldehyde (0.10 g, 0.54 mmol, 1.00 eq) was then added dropwise to the reaction mixture. After stirring at 0 °C for 10 minutes, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The yellow solution was quenched with saturated aqueous ammonium chloride. After decantation, the aqueous layer was extracted with Et₂O. Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **8** as a colourless oil (0.11 g, quantitative yield, 49:51 (Z/E) mixture of isomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = (**E**) 3.76 (s, 3H, H⁹), 6.13 (d, 1H, ³J_{HH} = 12.9 Hz, H⁸), 7.00 (d, 1H, ³J_{HH} = 12.9 Hz, H⁷), 7.02-7.07 (m, 2H, H^{ar}), 7.21-7.30 (m, 1H, H^{ar}), 7.36-7.38 (m, 1H, H^{ar}). (**Z**) 3.81 (s, 3H, H⁹), 5.64 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, H⁸), 6.27 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, H⁷), 7.21-7.30 (m, 1H, H^{ar}), 7.55-7.58 (m, 2H, H^{ar}), 8.07-8.10 (m, 1H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 56.56 (C9), 60.84 (C9), 103.88 (CH), 104.44 (CH), 122.72 (C1), 122.98 (C1), 125.68 (CH), 127.09 (CH), 127.11 (CH), 127.15 (CH), 127.49 (CH), 130.29 (CH), 132.54 (CH), 132.91 (CH), 135.09 (C6), 136.30 (C6), 149.22 (CH), 150.48 (CH).

2-(2-bromophenyl)acetaldehyde (9)



C₈H₇BrO

MW = 199.04 g·mol⁻¹

Colourless oil

Yield: 82 %

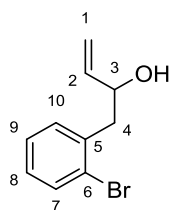
To a solution of **8** (1.60 g, 7.51 mmol, 1.00 eq) in THF (24 mL) was added 5 N HCl (8 mL). The mixture was heated under reflux condition for 2 h. A saturated solution of NaHCO₃ was then added to the mixture. After decantation, the aqueous layer was extracted with Et₂O. Combined organic phases were washed with brine, dried over

MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **9** as a colourless oil (1.21 g, 82 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.88 (d, 2H, ³J_{HH} = 1.6 Hz, H⁷), 7.18-7.36 (m, 3H, H^{ar}), 7.62-7.65 (m, 1H, H^{ar}), 9.78 (t, 1H, ³J_{HH} = 1.6 Hz, H⁸).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 50.33 (C7), 125.02 (C1), 127.88 (CH), 129.30 (CH), 131.77 (CH), 132.64 (C6), 133.04 (CH), 198.31 (C8).

1-(2-bromophenyl)but-3-en-2-ol (10)



C₁₀H₁₁BrO

MW = 227.10 g·mol⁻¹

Pale yellow oil

Yield: 75 %

To a solution of **9** (1.20 g, 6.03 mmol, 1.00 eq) in dry THF (15 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of 1.6 M vinyl magnesium chloride (4.53 mL, 7.24 mmol, 1.20 eq). The reaction was stirred at 0 °C over 2 h and overnight at room temperature. A saturated solution of NH₄Cl was then added. The mixture was extracted with Et₂O. Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude

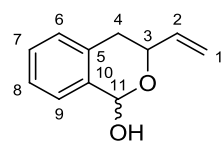
was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **10** as a pale yellow oil (1.02 g, 75 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.68 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.4 Hz, OH), 2.93 (dd, 1H, ²J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H⁴), 3.07 (dd, 1H, ²J_{HH} = 13.6 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, H⁴), 4.45-4.55 (m, 1H, H³), 5.16 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H¹), 5.28 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H¹), 5.99 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 7.09-7.15 (m, 1H, H^{ar}), 7.24-7.31 (m, 2H, H^{ar}), 7.57-7.60 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 43.77 (C4), 72.25 (C3), 115.11 (C1), 124.89 (C6), 127.35 (CH), 128.29 (CH), 132.00 (CH), 132.94 (CH), 137.44 (C5), 140.00 (C2).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 248.9891, found m/z 248.9891.

3-vinylisochroman-1-ol (11)



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$
MW = 176.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: 90 %

To a solution of **10** (50.00 mg, 0.23 mmol, 1.00 eq) at -78°C in dry THF (2 mL) was added dropwise a solution of 1.6 M *n*-BuLi (0.27 mL, 0.67 mmol, 3.00 eq). The reaction was stirred at -78°C for 30 minutes. Freshly distilled DMF (0.10 mL, 1.34 mmol, 6.00 eq) was then added dropwise. The reaction was allowed to stir

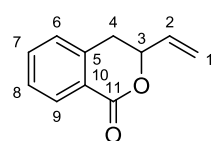
at room temperature overnight and was then quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The mixture was extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 80:20 as the eluent to afford **11** as a pale yellow oil (35.00 mg, 90 %, 76:14 mixture of diastereoisomers in equilibrium with 3 % aldehyde as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.73-2.92 (m, 4H, H^4), 3.51 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, OH), 3.65 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, OH), 4.35-4.47 (m, 1H, H^3), 4.71-4.78 (m, 1H, H^3), 5.24-5.30 (m, 2H, H^1), 5.37-5.46 (m, 2H, H^1), 5.90-6.10 (m, 4H, H^2 , H^{11}), 7.14-7.17 (m, 2H, H^{ar}), 7.24-7.34 (m, 6H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 33.76 (C4), 67.90 (C3), 73.62 (C3), 91.93 (C11), 94.45 (C11), 116.04 (C1), 116.20 (C1), 125.88 (CH), 126.61 (CH), 126.75 (CH), 127.32 (CH), 128.27 (CH), 128.34 (CH), 128.47 (CH), 133.75 (C), 134.39 (C), 137.82 (C2), 137.91 (C2).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 199.0735, found m/z 199.0738.

3-vinylisochroman-1-one (16)



$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$
MW = 174.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: 85 %

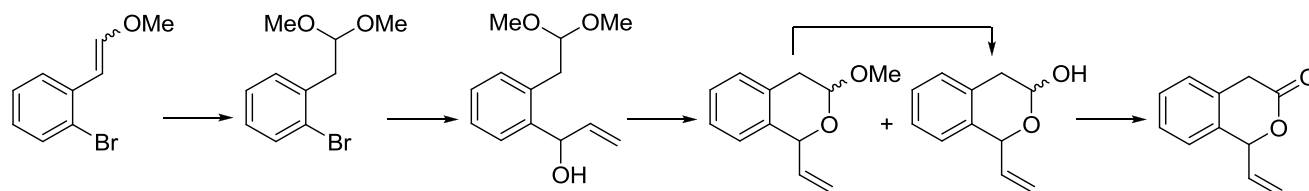
By using general procedure for the tandem reaction: **11** (0.03 g, 0.17 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (0.03 g, 0.20 mmol, 1.20 eq) and $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (8.60 mg, 11.02 μmol , 0.10 eq) in dry toluene. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 80:20 as the eluent to afford **16** as a pale

yellow oil (25.20 mg, 85 %).

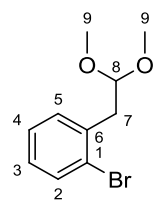
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.07-3.10 (m, 2H, H^4), 5.03-5.10 (m, 1H, H^3), 5.34 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, H^1), 5.48 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^1), 6.03 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 7.40-7.45 (m, 1H, H^{ar}), 7.26-7.29 (m, 1H, H^{ar}), 7.54-7.59 (m, 1H, H^{ar}), 8.11-8.14 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 33.27 (C4), 78.51 (C3), 118.12 (C1), 125.20 (C), 127.42 (CH), 127.79 (CH), 130.33 (CH), 133.81 (CH), 135.06 (CH), 138.51 (C), 165.04 (C11).

Synthesis of lactone 17



1-bromo-2-(2,2-dimethoxyethyl)benzene (12)



$C_{10}H_{13}BrO_2$
MW = 245.11 $g \cdot mol^{-1}$
Colourless oil
Yield: quantitative

To a solution of **8** (1.70 g, 7.98 mmol, 1.00 eq) in MeOH (50 mL) was added APTS (0.61 g, 3.19 mmol, 0.40 eq). The mixture was heated at reflux for 2 h. A saturated solution of NH_4Cl was then added. The mixture was extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **12** as a colourless oil (1.95 g, quantitative

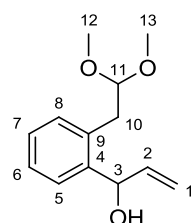
yield).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.09 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 5.6 Hz, H^7), 3.38 (s, 6H, H^9), 4.64 (t, 1H, $^3J_{HH}$ = 5.6 Hz, H^8), 7.08-7.13 (m, 1H, H^{ar}), 7.23-7.33 (m, 2H, H^{ar}), 7.54-7.57 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 39.92 (C7), 53.84 (C9), 103.97 (C8), 124.79 (C1), 127.32 (CH), 128.17 (CH), 132.05 (CH), 132.62 (CH), 136.51 (C6).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $C_{10}H_{13}BrO_2$ $[M+Na]^+$ m/z 245.1153, found m/z 245.1155.

1-(2-(2,2-dimethoxyethyl)phenyl)prop-2-en-1-ol (13)



$C_{13}H_{18}O_3$
MW = 222.28 $g \cdot mol^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: 50 %

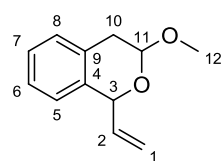
To a solution of **12** (2.00 g, 8.19 mmol, 1.00 eq) at $-78^\circ C$ in dry THF was added dropwise a solution of 1.6 M $n-BuLi$ (3.60 mL, 9.00 mmol, 1.10 eq). The reaction was stirred at $-78^\circ C$ for 30 minutes before the addition of freshly distilled acrolein (0.82 mL, 12.00 mmol, 1.50 eq). The reaction was allowed to stir at room temperature overnight and was then quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The mixture was then extracted with Et_2O .

Combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ $EtOAc$ 80:20 as the eluent to afford **13** as a pale yellow oil (0.86 g, 50 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.04-3.18 (m, 2H, H^{10}), 3.33 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 3.34 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 3.55 (bs, 1H, OH), 4.52-4.56 (m, 1H, H^{11}), 5.30 (dd, 1H, $^2J_{HH}$ = 2.0 Hz, $^3J_{HH}$ = 10.7 Hz, H^1), 5.44-5.50 (m, 2H, H^1 , H^3), 6.07-6.17 (m, 1H, H^2), 7.26-7.29 (m, 3H, H^{ar}), 7.40-7.42 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 36.19 (C10), 53.43 (C12 or C13), 54.49 (C12 or C13), 71.21 (C3), 105.90 (C11), 114.68 (C1), 127.10 (CH), 127.83 (CH), 127.89 (CH), 130.82 (CH), 134.74 (C), 139.45 (C2), 141.36 (C).

3-methoxy-1-vinylisochroman (14)



$C_{12}H_{14}O_2$
MW = 190.24 $g \cdot mol^{-1}$
Colourless oil
Yield: 70 %

A solution of **13** (0.40 g, 1.80 mmol, 1.00 eq) and p -toluenesulfonic acid (17.00 mg, 0.09 mmol, 0.05 eq) in a THF/ H_2O mixture (2:1, 20.0 mL) was heated at $50^\circ C$ for 8 h. The reaction was quenched with a saturated solution of $NaHCO_3$. The mixture was then extracted with Et_2O . Combined organic phases

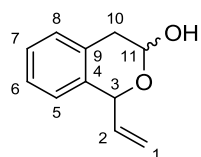
were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ $EtOAc$ 70:30 as the eluent to afford **14** as a colourless oil (70.00 mg, 20 %, 50:50 mixture of diastereoisomers as determined by 1H NMR spectroscopy) and 70 % of **15**

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.80-3.22 (m, 4H, H^{10}), 3.53 (s, 3H, H^{12}), 3.57 (s, 3H, H^{12}), 4.85-4.89 (m, 1H, H^{11}), 5.10-5.12 (m, 1H, H^{11}), 5.21-5.25 (m, 2H, H^3), 5.35-5.38 (m, 1H, H^1), 5.39-5.42 (m, 1H, H^1), 5.44-5.45 (m, 1H, H^1), 5.49-5.51 (m, 1H, H^1), 5.96-6.08 (m, 2H, H^2), 7.00-7.23 (m, 8H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 33.53 (C10), 34.50 (C10), 55.38 (C12), 56.08 (C12), 72.41 (C3), 78.28 (C3), 97.44 (C11), 99.79 (C11), 118.42 (CH), 118.54 (CH), 125.27 (CH), 125.41 (CH), 126.09 (CH), 126.31 (CH), 127.02 (CH), 127.15 (CH), 128.89 (CH), 129.06 (CH), 130.62 (C), 131.90 (C), 135.38 (C), 135.62 (C), 137.41 (C2), 137.94 (C2).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $C_{12}H_{14}O_2$ $[M+Na]^+$ m/z 213.0891, found m/z 213.0891.

1-vinylisochroman-3-ol (15)



$C_{11}H_{12}O_2$
MW = 176.21 g·mol⁻¹
White powder
Yield: 60 %

A solution of **14** (0.30 g, 1.47 mmol, 1.00 eq) in a THF/ HCl 2 N mixture (1/1, 20 mL) was stirred at room temperature for 24 h. A saturated solution of NaHCO₃ was then added and the mixture was extracted with Et₂O. Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under

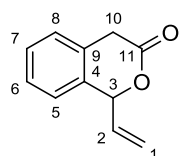
reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **15** as a white powder (0.15 g, 60 %, 50:50 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.63 (bs, 2H, OH), 2.84-3.21 (m, 4H, H¹⁰), 5.29-5.60 (m, 7H, H¹, H², H³), 5.99-6.07 (m, 1H, H²), 7.12-7.29 (m, 8H, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 34.44 (C10), 35.93 (C10), 73.24 (C3), 78.63 (C3), 90.60 (C11), 93.26 (C11), 118.41 (CH), 118.94 (CH), 125.32 (CH), 125.38 (CH), 126.28 (CH), 126.51 (CH), 127.19 (CH), 127.28 (CH), 129.15 (CH), 129.19 (CH), 130.53 (C), 131.80 (C), 135.13 (C), 135.22 (C), 137.38 (C2), 137.45 (C2).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₁H₁₂O₂ [M+Na]⁺ m/z 199.0735, found m/z 199.0734.

1-vinylisochroman-3-one (17)



$C_{11}H_{10}O_2$
MW = 174.20 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 10 %

By using general procedure for the tandem reaction: **15** (0.03 g, 0.17 mmol, 1.00 eq), K₂CO₃ (0.03 g, 0.20 mmol, 1.20 eq) and [Cp*Ru(CH₃CN)₃]PF₆ (8.60 mg, 11.02 μ mol, 0.10 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **17** as a pale yellow oil (3.00 mg, 10 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.72 (s, 2H, H¹⁰), 5.30 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 0.9 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 5.42 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 0.9 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 5.85 (d, 1H, ³J_{HH} = 5.3 Hz, H³), 6.10 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 7.27-7.38 (m, 4H, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 35.88 (C10), 81.33 (C3), 119.02 (C1), 125.09 (C), 127.39 (CH), 128.85 (CH), 130.52 (CH), 133.11 (CH), 133.77 (CH), 138.25 (C), 170.23 (C11).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₁H₁₀O₂ [M+Na]⁺ m/z 197.0578, found m/z 197.0580.

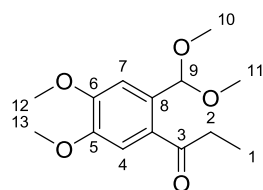
Isomerisation without protection

General procedures:

Procedure A: To a solution of lactol (1.00 eq) in MeOH (0.075 M), was added M71-SiPr (0.10 eq). Mixture was stirred under argon atmosphere at 60 °C for 20 h. The mixture was next concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

Procedure B: To a solution of protected lactol (1.00 eq) in dry DCM (0.0125 M) was added M71-SiPr catalyst (0.05 eq) and vinyloxytrimethylsilane (10.00 eq). The mixture was stirred under argon atmosphere under reflux condition overnight. The mixture was next concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

1-(2-(dimethoxymethyl)-4,5-dimethoxyphenyl)propan-1-one (20j)

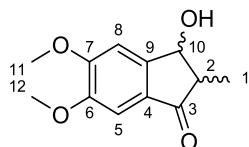


$C_{14}H_{20}O_5$
MW = 268.31 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 80 %

By using procedure A: **3j** (0.10 g, 0.45 mmol, 1.00 eq) and M71-SiPr (7.40 mg, 9.00 μ mol, 0.02 eq) in MeOH. Crude was used without any further purification (pale yellow oil, 95.00 mg, 80 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.74 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, H^1), 1.94-2.13 (m, 2H, H^2), 3.05 (s, 3H, H^{10} or H^{11}), 3.65 (s, 3H, H^{10} or H^{11}), 3.92 (s, 6H, H^{12} and H^{13}), 5.85 (s, 1H, H^9), 6.70 (s, 1H, H^{ar}), 6.86 (s, 1H, H^{ar}).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 (C1), 32.49 (C2), 50.38 (CH_3), 56.02 (CH_3), 56.15 (CH_3), 56.23 (CH_3), 104.58 (CH), 105.04 (CH), 113.42 (C), 130.49 (C), 131.51 (C), 131.64 (C), 151.03 (C).
 HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 291.1207, found m/z 291.1208.

3-hydroxy-5,6-dimethoxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (18j)



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$
 MW = 222.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 30 %

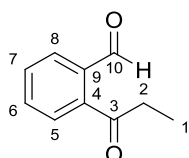
To a solution of **20j** (35.0 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) in THF (5 mL) was added 2 N HCl (5 mL). The mixture was heated under reflux condition for 2 h. A saturated solution of NaHCO_3 was then added. After decantation, the aqueous layer was extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed

with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 100:0, 70:30, 50:50 as the eluent to afford **18j** as a colourless oil (10 mg, 30 %, 5:95 *cis/trans* mixture of diastereoisomers as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = (**Trans**) 1.39 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, H^1), 1.66 (bs, 1H OH), 2.58 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.4 Hz, H^2), 3.94 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 4.01 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 4.88 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.4 Hz, H^{10}), 7.13 (s, 1H, H^{ar}), 7.17 (s, 1H, H^{ar}). (**Cis**) 1.28 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.62 Hz, H^1), 2.34 (bs, 1H, OH), 2.87-2.94 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.7 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.1 Hz, H^2), 3.94 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 4.01 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 5.31-5.33 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.1 Hz, H^{10}), 7.13 (s, 1H, H^{ar}), 7.17 (s, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 13.33 (C1), 53.37 (C2), 56.20 (C11 or C12), 56.34 (C11 or C12), 76.57 (C10), 103.72 (CH), 106.22 (CH), 145.62 (C), 148.31 (C), 150.90 (C), 155.83 (C), 184.69 (C3).
 HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 245.0789, found m/z 245.0790.

2-propionylbenzaldehyde (21a)



$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$
 MW = 162.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 50 %

By using procedure B: **3a** (30.00 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq), M71-SiPr (7.60 mg, 9.25 μmol , 0.05 eq) and vinyloxytrimethylsilane (0.28 mL, 1.85 mmol, 10.00 eq) in dry DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 80:20 as the eluent to afford **21a** as a colourless oil (15.00 mg, 50 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.2 Hz, H^1), 2.96 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.2 Hz, H^2), 7.64-7.66 (m, 3H, H^{ar}), 7.89-7.92 (m, 1H, H^{ar}), 10.18 (s, 1H, H^{10}).

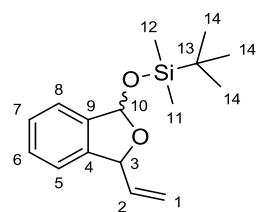
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 8.22 (C1), 34.80 (C2), 127.65 (CH), 130.13 (CH), 131.26 (CH), 133.15 (CH), 135.73 (C), 141.21 (C), 191.99 (C3), 204.56 (C10).

Protection of lactols

Protection of 5 membered ring

General procedure for the preparation of protected lactol: To a solution of lactol (1.0 eq) in DCM was added imidazole (2.1 eq). The mixture was next cooled to 0 °C before dropwise addition of the corresponding silyl chloride (2.0 eq) diluted in the minimum amount of DCM. The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature and was next quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

***tert*-butyldimethyl(3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)silane (6a)**



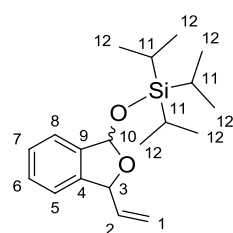
$C_{16}H_{24}O_2Si$
MW = 276.45 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 99 %

By using general procedure for the protection: **3a** (0.50 g, 3.08 mmol, 1.0 eq), TBSCl (0.93 g, 6.16 mmol, 2.0 eq) and imidazole (0.44 g, 6.47 mmol, 2.1 eq) in anhydrous DCM (15 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **6a** as a colourless oil (0.85 g, 99 %, 55:45 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.16 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.19 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.23 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.25 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.95 (s, 9H, H¹⁴), 0.96 (s, 9H, H¹⁴), 5.20 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H¹), 5.29 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H¹), 5.42-5.52 (m, 2H, H¹, H³), 5.72-5.74 (m, 1H, H³), 5.85 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 5.98 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 17.5 Hz, H²), 6.50 (s, 1H, H¹⁰), 6.58 (d, 1H, ³J_{SiH} = 1.6 Hz, H¹⁰), 7.16-7.20 (m, 2H, H^{ar}), 7.35-7.37 (m, 6H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.76 (C11 or C12), -4.72 (C11 or C12), -4.12 (C11 or C12), -3.97 (C11 or C12), 18.08 (C13), 18.12 (C13), 25.79 (C14), 25.83 (C14), 84.07 (C3), 84.85 (C3), 101.17 (C10), 101.21 (C10), 116.05 (C1), 117.39 (C1), 121.72 (CH), 121.78 (CH), 122.47 (CH), 122.56 (CH), 127.99 (CH), 128.79 (CH), 137.65 (C2), 139.12 (C2), 140.31 (C), 140.60 (C), 141.28 (C), 141.36 (C).

triisopropyl(3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)silane (6a')



$C_{19}H_{30}O_2Si$
MW = 318.53 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 99 %

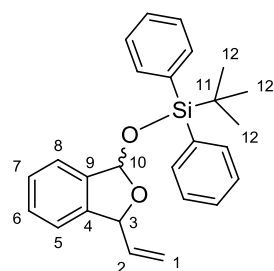
By using general procedure for the protection: **3a** (50.00 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq), TIPSCl (0.13 mL, 0.62 mmol, 2.0 eq) and imidazole (92.00 mg, 1.36 mmol, 2.1 eq) in anhydrous DMF (3 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **6a'** as a colourless oil (100.00 mg, 99 %, 58:42 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (s, 36H, H¹²), 1.14-1.18 (m, 6H, H¹¹), 5.20 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H¹), 5.28 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H¹), 5.41-5.52 (m, 2H, H¹, H³), 5.72-5.74 (m, 1H, H³), 5.87 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H²), 6.00 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 16.0 Hz, H²), 6.60 (s, 1H, H¹⁰), 6.66 (d, 1H, ³J_{SiH} = 1.6 Hz, H¹⁰), 7.17-7.19 (m, 2H, H^{ar}), 7.34-7.41 (m, 6H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 12.23 (C11), 12.32 (C11), 17.87 (C12), 17.98 (C12), 83.94 (C3), 84.87 (C3), 100.77 (C10), 100.92 (C10), 115.93 (C1), 117.13 (C1), 121.66 (CH), 121.81 (CH), 122.48 (CH), 122.61 (CH), 127.92 (CH), 128.67 (CH), 128.72 (CH), 137.78 (C2), 139.43 (C2), 140.53 (C), 140.87 (C), 141.32 (C), 141.42 (C).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₉H₃₀O₂Si [M+Na]⁺ m/z 341.1912, found m/z 341.1914.

***tert*-butyldiphenyl(3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)silane (6a'')**



$C_{26}H_{28}O_2Si$
MW = 400.58 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 90 %

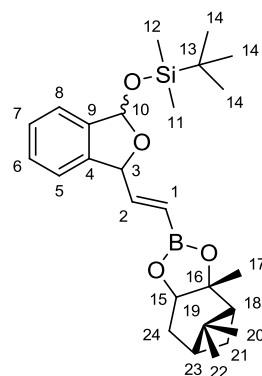
By using general procedure for the protection: **3a** (50.00 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq), TBDPSCl (0.16 mL, 0.61 mmol, 2.0 eq) and imidazole (44.00 mg, 0.65 mmol, 2.1 eq) in dry DMF (3 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **6a''** as a colourless oil (110.00 mg, 90 %, 60:40 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (s, 9H, H¹²), 1.20 (s, 9H, H¹²), 5.28 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.1 Hz, H¹), 5.43-5.64 (m, 2H, H¹, H³), 5.83 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 6.13 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 17.4 Hz, H²), 6.53 (s, 1H, H¹⁰), 6.67 (d, 1H, ³J_{SiH} = 1.4 Hz, H¹⁰), 7.16-7.94 (m, 28H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.09 (C11), 19.31 (C11), 26.65 (C12), 27.01 (C12), 84.25 (C3), 85.17 (C3), 101.29 (C10), 101.33 (C10), 116.21 (C1), 117.37 (C1), 121.69 (CH), 121.86 (CH), 122.63 (CH), 122.77 (CH), 127.59 (CH), 127.67 (CH), 127.74 (CH), 127.79 (CH), 127.96 (CH), 128.01 (CH), 128.82 (CH), 128.87 (CH), 129.66 (CH), 129.71 (CH), 129.83 (CH), 133.45 (C), 133.86 (C), 134.02 (C), 134.11 (C), 134.88 (CH), 135.91 (CH), 135.95 (CH), 136.16 (CH), 137.62 (CH), 139.33 (CH), 140.21 (C), 140.52 (C), 141.46 (C), 141.60 (C).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 423.1756, found m/z 423.1756.

***tert*-butyldimethyl((3-((*E*)-2-((3*aR*,4*S*,6*S*)-3*a*,5,5-trimethylhexahydro-4,6-methanobenzo[*d*][1,3,2]dioxaborol-2-yl)vinyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)oxy)silane (6d)**



$\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{BO}_4\text{Si}$
MW = 454.48 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pink oil
Yield: 40 %

By using general procedure for the protection: **3d** (80.00 mg, 0.23 mmol, 1.00 eq), TBSCl (71.00 mg, 0.47 mmol, 2.00 eq) and imidazole (36.00 mg, 0.52 mmol, 2.10 eq) in anhydrous DCM (5 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **6d** as a pink oil (40.00 mg, 40 %, 72:28 mixture of diastereoisomers as determined by ^1H NMR spectroscopy).

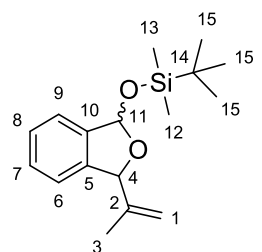
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.16 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.22 (br, 6H, H^{11} or H^{12}), 0.26 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.86-0.89 (m, 6H), 0.95 (s, 9H, H^{14}), 0.96 (s, 9H, H^{14}), 1.15-1.18 (m, 2H), 1.28-1.30 (s, 6H), 1.41-1.42 (m, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.86-1.93 (m, 4H), 2.05-2.09 (m, 4H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H), 4.32 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^{15}), 4.38 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^{15}), 5.54-5.57 (m, 1H, H^3), 5.80-5.82 (m, 1H, H^3), 5.87-5.88 (m, 1H, H^1), 5.93 (br, 1H, H^1), 6.52 (s, 1H, H^{10}), 6.60 (d, 1H, $^3J_{\text{SiH}} = 1.9$ Hz, H^{10}), 6.64-6.79 (m, 1H, H^2), 7.20-7.23 (m, 2H, H^{ar}), 7.34-7.37 (m, 6H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.80 (C11 or C12), -4.73 (C11 or C12), -4.11 (C11 or C12), -3.93 (C11 or C12), 18.13 (C13), 24.00, 25.71 (C14), 26.41, 26.92, 27.09, 28.60, 35.42, 35.47, 38.15, 39.49, 51.31, 77.78, 77.84, 84.44 (C3), 84.56 (C3), 101.35 (C10), 101.43 (C10), 121.85 (CH), 121.94 (CH), 122.55 (CH), 122.58 (CH), 128.00 (CH), 128.05 (CH), 128.77 (CH), 128.82 (CH), 140.33 (C), 140.35 (C), 140.68 (C), 140.70 (C), 151.07 (CH), 151.09 (CH).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 28.90.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{BO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 477.2607, found m/z 477.2608.

***tert*-butyldimethyl(3-(prop-1-en-2-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)silane (6e)**



$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$
MW = 290.47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 67 %

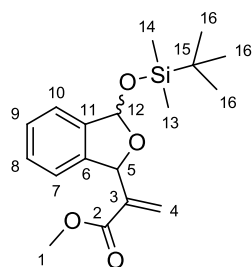
By using general procedure for the protection: **3e** (50.00 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq), TBSCl (89.00 mg, 0.56 mmol, 2.0 eq) and imidazole (40.00 mg, 0.59 mmol, 2.1 eq) in anhydrous DCM (3 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **6e** as a colourless oil (55.00 mg, 67 %, 80:20 mixture of diastereoisomers as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.16 (s, 6H, H^{12} or H^{13}), 0.24 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 0.28 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 0.96 (s, 9H, H^{15}), 0.98 (s, 9H, H^{15}), 1.52 (s, 3H, H^3), 1.62 (s, 3H, H^3), 5.00-5.01 (m, 1H, H^1), 5.04-5.05 (m, 1H, H^1), 5.22 (m, 2H, H^1), 5.55 (bs, 1H, H^4), 5.79 (bs, 1H, H^4), 6.54 (s, 1H, H^{11}), 6.63 (d, 1H, $^3J_{\text{SiH}} = 2.1$ Hz, H^{11}), 7.15-7.17 (m, 2H, H^{ar}), 7.36-7.37 (m, 6H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.90 (C12 or C13), -4.67 (C12 or C13), -4.07 (C12 or C13), -3.69 (C12 or C13), 16.37 (C3), 16.86 (C3), 18.10 (C14), 18.13 (C14), 25.76 (C15), 25.85 (C15), 87.22 (C4), 88.06 (C4), 101.17 (C11), 101.57 (C11), 113.52 (C1), 114.13 (C1), 121.50 (CH), 121.53 (CH), 122.42 (CH), 122.53 (CH), 127.99 (CH), 128.03 (CH), 128.80 (CH), 128.81 (CH), 140.86 (C), 140.99 (C), 144.71 (C), 145.44 (C).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 313.1599, found m/z 313.1599.

methyl 2-(3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)acrylate (6f)



$C_{18}H_{26}O_4Si$
MW = 334.48 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 73 %

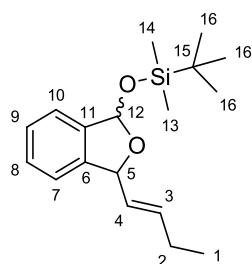
By using general procedure for the protection: **3f** (0.10 g, 0.45 mmol, 1.00 eq), TBSCl (0.14 g, 0.91 mmol, 2.00 eq) and imidazole (65.00 mg, 0.95 mmol, 2.10 eq) in anhydrous DCM (5 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **6f** as a colourless oil (0.11 g, 73 %, 67:33 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.15 (s, 3H, H¹³ or H¹⁴), 0.23 (s, 3H, H¹³ or H¹⁴), 0.26 (s, 3H, H¹³ or H¹⁴), 0.29 (s, 3H, H¹³ or H¹⁴), 0.96 (s, 9H, H¹⁶), 0.98 (s, 9H, H¹⁶), 3.82 (s, 3H, H¹), 3.87 (s, 3H, H¹), 5.95-5.96 (m, 1H, H⁴ or H⁵), 6.11 (br, 1H, H⁴ or H⁵), 6.18-6.19 (m, 1H, H⁴ or H⁵), 6.23 (bs, 1H, H⁴ or H⁵), 6.33 (bs, 1H, H⁴ or H⁵), 6.35 (bs, 1H, H⁴ or H⁵), 6.57 (s, 1H, H¹²), 6.69 (d, 1H, ³J_{SiH} = 2.1 Hz, H¹²), 7.26-7.36 (m, 8H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.85 (C14), -4.62 (C14), -4.10 (C13), -4.04 (C13), 18.11 (C15), 18.13 (C15), 25.76 (C16), 25.83 (C16), 51.87 (C1), 51.90 (C1), 81.05 (C5), 81.08 (C5), 101.27 (C12), 101.67 (C12), 121.95 (CH), 122.30 (CH), 122.57 (CH), 122.61 (CH), 126.12 (C), 126.73 (C), 128.12 (CH), 128.14 (CH), 128.89 (CH), 129.00 (CH), 140.34 (C), 140.36 (C), 141.02 (C), 141.15 (C), 166.25 (C2), 166.69 (C2).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₈H₂₆O₄Si [M+Na]⁺ m/z 357.1498, found m/z 357.1502.

(*E*)-(3-(but-1-enyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (6g)



$C_{18}H_{28}O_2Si$
MW = 304.50 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 70 %

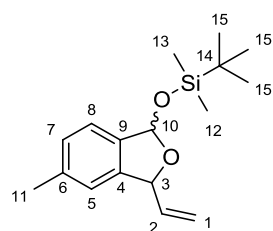
By using general procedure for the protection: **3g** (0.12 g, 0.63 mmol, 1.00 eq), TBSCl (0.19 g, 1.26 mmol, 2.00 eq) and imidazole (90.00 mg, 1.32 mmol, 2.10 eq) in anhydrous DCM (5 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **6g** as a colourless oil (0.13 g, 70 %, 57:43 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.19 (s, 3H, H¹³ or H¹⁴), 0.22 (s, 3H, H¹³ or H¹⁴), 0.25 (s, 3H, H¹³ or H¹⁴), 0.27 (s, 3H, H¹³ or H¹⁴), 0.97 (s, 9H, H¹⁶), 0.99 (s, 9H, H¹⁶), 1.04-1.11 (m, 6H, H¹), 2.09-2.22 (m, 4H, H²), 5.43-5.51 (m, 2H, H⁵, H³), 5.58-5.70 (m, 1H, H³), 5.72-5.75 (m, 1H, H⁵), 5.90-6.06 (m, 2H, H⁴), 6.50 (s, 1H, H¹²), 6.59 (d, 1H, ³J_{SiH} = 1.6 Hz, H¹²), 7.16-7.20 (m, 2H, H^{ar}), 7.35-7.38 (m, 6H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.70 (C13 and C14), -4.06 (C13 or C14), -3.91 (C13 or C14), 13.26 (C1), 18.10 (C15), 18.13 (C15), 25.07 (C2), 25.26 (C2), 25.83 (C16), 25.87 (C16), 84.01 (C5), 84.75 (C5), 100.92 (C12), 100.95 (C12), 121.86 (CH), 121.90 (CH), 122.37 (CH), 122.49 (CH), 127.82 (CH), 127.85 (CH), 128.37 (CH), 128.71 (CH), 130.17 (CH), 134.93 (CH), 136.81 (CH), 140.44 (C), 140.75 (C), 141.97 (C), 142.06 (C).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₈H₂₈O₂Si [M+Na]⁺ m/z 327.1756, found m/z 327.1758.

***tert*-butyldimethyl(5-methyl-3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)silane (6h)**



$C_{17}H_{26}O_2Si$
MW = 290.47 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 98 %

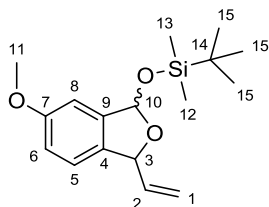
By using general procedure for the protection: **3h** (60.00 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq), TBSCl (0.11 g, 0.68 mmol, 2.0 eq) and imidazole (48.00 mg, 0.71 mmol, 2.1 eq) in anhydrous DCM (3 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **6h** as a colourless oil (97.00 mg, 98 %, 53:47 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.16 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.19 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.22 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.24 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.94 (s, 9H, H¹⁵), 0.95 (s, 9H, H¹⁵), 2.40 (s, 6H, H¹¹), 5.18-5.21 (m, 1H, H¹), 5.27-5.30 (m, 1H, H¹), 5.41-5.42 (m, 1H, H¹), 5.41-5.51 (m, 2H, H¹, H³), 5.68-5.70 (m, 1H, H³), 5.78-5.87 (m, 1H, H²), 5.98 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 17.5 Hz, H²), 6.47 (s, 1H, H¹⁰), 6.55 (d, 1H, ³J_{SiH} = 1.6 Hz, H¹⁰), 6.97-6.99 (m, 2H, H^{ar}), 7.14-7.17 (m, 2H, H^{ar}), 7.21-7.25 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.76 (C12 or C13), -4.71 (C12 or C13), -4.10 (C12 or C13), -3.96 (C12 or C13), 18.07 (C14), 18.11 (C14), 21.40 (C11), 25.80 (C15), 25.84 (C15), 83.96 (C3), 84.76 (C3), 101.06 (C10), 101.11 (C10), 115.91 (C), 117.29 (C), 122.14 (CH), 122.19 (CH), 122.27 (CH), 128.92 (CH), 128.95 (CH), 137.66 (C), 137.80 (C), 137.96 (CH), 138.81 (CH), 139.27 (CH), 141.58 (C), 141.66 (C).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 313.1599, found m/z 313.1601.

***tert*-butyl(6-methoxy-3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)dimethylsilane (6i)**



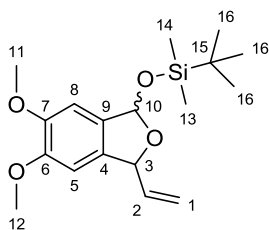
$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$
MW = 306.47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 99 %

By using general procedure for the protection: **3i** (50.00 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq), TBSCl (81.00 mg, 0.52 mmol, 2.0 eq) and imidazole (37.00 mg, 0.54 mmol, 2.1 eq) in anhydrous DCM (3 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **6i** as a colourless oil (80.00 mg, 99 %, 59:41 mixture of diastereoisomers as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (500 MHz, toluene- d_8): δ = 0.22 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 0.25 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 0.26 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 0.27 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 1.02 (s, 9H, H^{15}), 1.03 (s, 9H, H^{15}), 3.36 (s, 3H, H^{11}), 3.37 (s, 3H, H^{11}), 5.02 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H^1), 5.06 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H^1), 5.25 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H^1), 5.28 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H^1), 5.35-5.37 (m, 1H, H^3), 5.67-5.69 (m, 1H, H^3), 5.82 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 5.97 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 6.47 (s, 1H, H^{10}), 6.58 (d, 1H, $^3J_{\text{SiH}} = 1.9$ Hz, H^{10}), 6.73-6.76 (m, 2H, H^{ar}), 6.84-6.87 (m, 4H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, toluene- d_8): δ = -4.99 (C12 or C13), -4.91 (C12 or C13), -4.22 (C12 or C13), -4.04 (C12 or C13), 17.92 (C14), 17.95 (C14), 25.65 (C15), 25.69 (C15), 54.53 (C11), 83.87 (C3), 84.65 (C3), 101.13 (C10), 101.15 (C10), 107.20 (CH), 115.07 (C1), 115.30 (CH), 115.36 (CH), 115.77 (C1), 122.28 (CH), 122.43 (CH), 133.44 (C), 133.45 (C), 138.49 (CH), 139.95 (CH), 142.22 (C), 142.38 (C), 160.20 (C7).

***tert*-butyl(5,6-dimethoxy-3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)dimethylsilane (6j)**

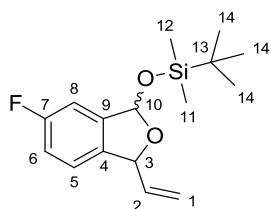


$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$
MW = 336.50 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 50 %

By using general procedure for the protection: **6j** (0.10 g, 0.45 mmol, 1.0 eq), TBSCl (0.14 g, 0.90 mmol, 2.0 eq) and imidazole (64.00 mg, 0.94 mmol, 2.1 eq) in anhydrous DCM (5 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **6j** as a colourless oil (75.00 mg, 50 %, 55:45 mixture of diastereoisomers as determined by ^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, toluene- d_8): δ = 0.26-0.31 (m, 12H, H^{13} and H^{14}), 1.06 (s, 18H, H^{16}), 3.39 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 3.40 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 3.43 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 3.44 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 5.04-5.11 (m, 2H, H^1), 5.26-5.41 (m, 3H, H^1 , H^3), 5.71-5.73 (m, 1H, H^3), 5.82-5.93 (m, 1H, H^2), 6.01-6.13 (m, 1H, H^2), 6.46 (s, 1H, H^5 or H^8), 6.48 (s, 1H, H^5 or H^8), 6.54 (s, 1H, H^{10}), 6.66 (d, 1H, $^3J_{\text{SiH}} = 2.0$ Hz, H^{10}), 7.01-7.13 (m, 2H, H^5 or H^8).

^{13}C NMR (75 MHz, toluene- d_8): δ = -4.88 (C14), -4.78 (C14), -4.13 (C13), -3.94 (C13), 17.96 (C15), 17.98 (C15), 25.71 (C16), 25.75 (C16), 55.16 (C11, C12), 55.24 (C11, C12), 84.45 (C3), 85.14 (C3), 101.62 (C10), 101.70 (C10), 104.64 (CH), 104.80 (CH), 105.81 (CH), 115.26 (C1), 115.86 (C1), 132.49 (C), 132.62 (C), 133.40 (C), 138.75 (CH), 140.09 (CH), 150.41 (C), 150.46 (C), 151.14 (C), 151.18 (C).

tert-butyl(6-fluoro-3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)dimethylsilane (6l)

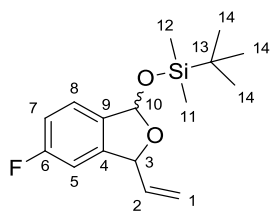
$C_{16}H_{23}FO_2Si$
MW = 294.44 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 75 %

By using general procedure: **3l** (0.10 g, 0.55 mmol, 1.0 eq), TBSCl (0.17 g, 1.11 mmol, 2.0 eq) and imidazole (79.00 mg, 1.16 mmol, 2.1 eq) in dry DCM (5 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford the **6l** as a colourless oil (0.12 g, 75 %, 57:43 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.19 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.22 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.25 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.27 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.97 (s, 9H, H¹⁴), 0.98 (s, 9H, H¹⁴), 5.20-5.24 (m, 1H, H¹), 5.29-5.32 (m, 1H, H¹), 5.41-5.52 (m, 3H, H¹, H³), 5.69-5.72 (m, 1H, H³), 5.79-5.90 (m, 1H, H²), 5.92-6.03 (m, 1H, H²), 6.46 (s, 1H, H¹⁰), 6.54 (d, 1H, ³J_{SiH} = 1.8 Hz, H¹⁰), 7.00-7.15 (m, 6H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.82 (C11 or C12), -4.79 (C11 or C12), -4.15 (C11 or C12), -4.00 (C11 or C12), 18.04 (C13), 18.08 (C13), 25.75 (C14), 25.79 (C14), 83.72 (C3), 84.51 (C3), 100.53 (d, ⁴J_{CF} = 2.8 Hz, C10), 100.62 (d, ⁴J_{CF} = 2.8 Hz, C10), 109.49 (d, ²J_{CF} = 23.4 Hz, C6 or C8), 109.52 (d, ²J_{CF} = 23.4 Hz, C6 or C8), 116.14 (d, ²J_{CF} = 23.4 Hz, C6 or C8), 116.32 (C1), 116.23 (d, ²J_{CF} = 23.4 Hz, C6 or C8), 117.62 (C1), 123.10 (d, ³J_{CF} = 8.9 Hz, C5), 123.18 (d, ³J_{CF} = 8.9 Hz, C5), 136.76 (d, ⁴J_{CF} = 2.3 Hz, C4), 136.84 (d, ⁴J_{CF} = 2.2 Hz, C4), 137.44 (C2), 138.95 (C2), 142.46 (d, ³J_{CF} = 8.1 Hz, C9), 142.73 (d, ³J_{CF} = 8.1 Hz, C9), 162.96 (d, ¹J_{CF} = 245.5 Hz, C7).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -114.94, -114.92.

tert-butyl(5-fluoro-3-vinyl-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)dimethylsilane (6m)

$C_{16}H_{23}FO_2Si$
MW = 294.44 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 99 %

By using general procedure: **3m** (0.10 g, 0.55 mmol, 1.0 eq), TBSCl (0.17 g, 1.11 mmol, 2.0 eq) and imidazole (79.00 mg, 1.16 mmol, 2.1 eq) in anhydrous DCM (5 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **6m** as a colourless oil (0.16 g, 99 %, 59:41 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.21 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.24 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.26 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.96 (s, 9H, H¹⁴), 0.97 (s, 9H, H¹⁴), 5.22-5.25 (m, 1H, H¹), 5.31-5.34 (m, 1H, H¹), 5.42-5.53 (m, 3H, H¹, H³), 5.70-5.72 (m, 1H, H³), 5.79-5.90 (m, 1H, H²), 5.98 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 17.4 Hz, H²), 6.48 (s, 1H, H¹⁰), 6.55 (d, 1H, ³J_{SiH} = 1.5 Hz, H¹⁰), 6.85-6.87 (m, 2H, H^{ar}), 6.85-6.87 (m, 2H, H^{ar}), 7.01-7.07 (m, 1H, H^{ar}), 7.27-7.33 (m, 1H, H^{ar}).

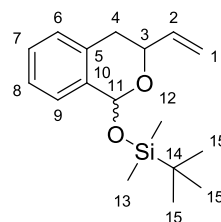
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.81 (C11 or C12), -4.77 (C11 or C12), -4.12 (C11 or C12), -3.97 (C11 or C12), 18.04 (C13), 18.09 (C13), 25.77 (C14), 25.80 (C14), 83.71 (d, ⁴J_{CF} = 2.7 Hz, C3), 84.46 (d, ⁴J_{CF} = 2.7 Hz, C3), 100.68 (C10), 100.75 (C10), 108.84 (d, ²J_{CF} = 23.6 Hz, C5 or C7), 115.39 (d, ²J_{CF} = 23.3 Hz, C5 or C7), 115.45 (d, ²J_{CF} = 23.5 Hz, C5 or C7), 116.65 (C1), 117.94 (C1), 123.90 (d, ³J_{CF} = 9.1 Hz, C8), 124.02 (d, ³J_{CF} = 9.1 Hz, C8), 136.03 (d, ⁴J_{CF} = 2.2 Hz, C9), 136.34 (d, ⁴J_{CF} = 2.2 Hz, C9), 137.03 (C2), 138.51 (C2), 143.69 (d, ³J_{CF} = 8.3 Hz, C4), 143.86 (d, ³J_{CF} = 8.4 Hz, C4), 163.48 (d, ¹J_{CF} = 246.5 Hz, C6).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -113.57, -113.52.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₆H₂₃FO₂Si [M+Na]⁺ m/z 317.1349, found m/z 317.1348.

Protection of 6 membered ring

tert-butyldimethyl(3-vinylisochroman-1-yloxy)silane (**22**)



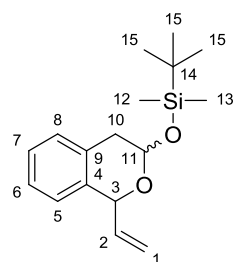
$C_{17}H_{26}O_2Si$
MW = 290.47 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 80 %

By using general procedure: **11** (0.06 g, 0.34 mmol, 1.00 eq), TBSCl (0.10 g, 0.68 mmol, 2.00 eq) and imidazole (0.05 g, 0.71 mmol, 2.10 eq) in DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **22** as a colourless oil (0.08 g, 80 %, 70/30 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.19 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.22 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.24 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.27 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.97 (s, 9H, H¹⁵), 1.01 (s, 9H, H¹⁵), 2.72-2.98 (m, 4H, H⁴), 4.39-4.46 (m, 1H, H³), 4.68-4.74 (m, 1H, H³), 5.18-5.23 (m, 1H, H¹), 5.23-5.27 (m, 1H, H¹), 5.37-5.44 (m, 2H, H¹), 5.98-6.10 (m, 4H, H², H¹¹), 7.09-7.17 (m, 2H, H^{ar}), 7.21-7.28 (m, 4H, H^{ar}), 7.36-7.39 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.16 (C12 or C13), -4.87 (C12 or C13), -4.14 (C12 or C13), -3.76 (C12 or C13), 18.12 (C14), 18.19 (C14), 25.81 (C15), 25.91 (C15), 33.80 (C4), 33.98 (C4), 67.53 (C3), 73.18 (C3), 92.26 (C11), 95.12 (C11), 114.81 (C1), 115.48 (C1), 125.53 (CH), 126.34 (CH), 126.38 (CH), 127.05 (CH), 127.70 (CH), 127.77 (CH), 128.08 (CH), 128.38 (CH), 133.39 (C), 133.81 (C), 136.50 (C), 137.71 (C), 138.14 (C2), 138.19 (C2).

tert-butyldimethyl(1-vinylisochroman-3-yloxy)silane (**24**)



$C_{17}H_{26}O_2Si$
MW = 290.47 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: quantitative

By using general procedure: **15** (0.06 g, 0.38 mmol, 1.00 eq), TBSCl (0.12 g, 0.76 mmol, 2.00 eq) and imidazole (0.05 g, 0.79 mmol, 2.10 eq) in dry DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **24** as a colourless oil (0.11 g, quantitative yield, 50/50 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

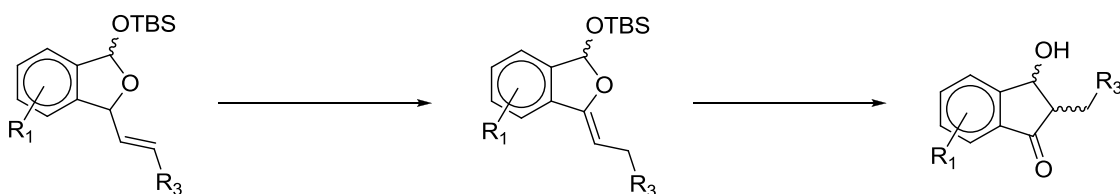
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.16 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.17 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.18 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.19 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.90 (s, 9H, H¹⁵), 0.95 (s, 9H, H¹⁵), 2.73-3.16 (m, 4H, H¹⁰), 5.19-5.54 (m, 8H, H¹ and H³ and H¹¹), 5.93-6.08 (m, 2H, H²), 7.08-7.28 (m, 8H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.23 (C12 or C13), -5.10 (C12 or C13), -4.28 (C12 or C13), -4.08 (C12 or C13), 18.06 (C14), 18.16 (C14), 25.73 (C15), 25.84 (C15), 36.23 (C10), 37.40 (C10), 72.97 (C3), 78.81 (C3), 90.71 (C11), 94.01 (C11), 118.09 (C1), 118.40 (C1), 125.22 (CH), 125.80 (CH), 126.22 (CH), 126.79 (CH), 126.97 (CH), 129.01 (CH), 129.12 (CH), 131.51 (C), 132.86 (C), 135.56 (C), 135.86 (C), 137.58 (C2), 137.69 (C2).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₂₆O₂Si [M+Na]⁺ m/z 313.1599, found m/z 313.1598.

Isomerisation of protected lactols

Isomerisation/aldolisation of 5 membered ring lactols

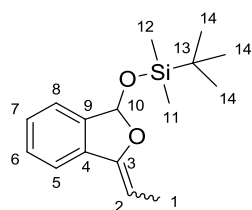


General procedures for the isomerisation reaction:

Procedure A: To a solution of lactol (1.00 eq) in MeOH (0.075 M), was added the metathesis catalyst (0.10 eq). The mixture was stirred under argon atmosphere at 60 °C for 20 h. The mixture was next concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

Procedure B: To a solution of protected lactol (1.00 eq) in dry DCM (0.0125 M) was added M71-SiPr catalyst (0.05 eq) and vinyloxytrimethylsilane (10.00 eq). The mixture was stirred under argon atmosphere under reflux condition overnight. The mixture was next concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

tert-butyl(3-ethylidene-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)dimethylsilane (21a)



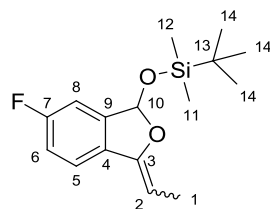
$C_{16}H_{24}O_2Si$
MW = 276.45 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 53 %

Using procedure A: **6a** (0.15 g, 0.54 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (0.04 g, 0.05 mmol, 0.10 eq) in MeOH. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **21a** as a pale yellow oil (80.00 mg, 53 %, 96:4 (Z/E) mixture of isomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = (**E**) 0.09 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.21 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.88 (s, 9H, H¹⁴), 2.01 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H¹), 5.32 (q, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H²), 6.58 (s, 1H, H¹⁰), 7.25-7.40 (m, 4H, H^{ar}). (**Z**) 0.09 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.21 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.96 (s, 9H, H¹⁴), 1.85 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H¹), 5.06 (q, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H²), 6.69 (s, 1H, H¹⁰), 7.25-7.40 (m, 4H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.39 (C11 or C12), -3.90 (C11 or C12), 10.6 (C1), 10.9 (C1), 18.16 (C13), 18.20 (C13), 25.94 (C14), 25.96 (C14), 92.1 (C2), 96.0 (C2), 100.2 (C10), 101.31 (C10), 119.4 (CH), 122.9 (CH), 123.1 (CH), 123.2 (CH), 129.20 (CH), 129.25 (CH), 133.9 (CH), 134.5 (C), 141.1 (C), 143.1 (C), 153.4 (C3), 153.5 (C3).

tert-butyl(3-ethylidene-6-fluoro-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)dimethylsilane (21l)



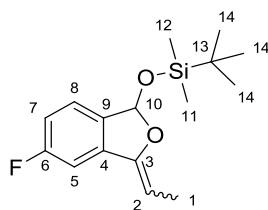
$C_{16}H_{23}FO_2Si$
MW = 294.44 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 75 %

Using procedure B: **6l** (0.10 g, 0.34 mmol, 1.00 eq), M71-SiPr (14.00 mg, 16.90 μmol, 0.05 eq) and vinyloxytrimethylsilane (0.51 mL, 3.35 mmol, 10.00 eq) in dry DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **21l** as a colourless oil (85.00 mg, 85 %, 97:3 (Z/E) mixture of isomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = (**E**) 0.11 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.22 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.93 (s, 9H, H¹⁴), 1.95 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H¹), 5.28-5.30 (q, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H²), 6.50 (s, 1H, H¹⁰), 7.01-7.09 (m, 2H, H^{ar}), 7.26-7.37 (m, 1H, H^{ar}). (**Z**) 0.11 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.22 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.95 (s, 9H, H¹⁴), 1.83 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H¹), 4.98 (q, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H²), 6.64 (s, 1H, H¹⁰), 7.01-7.09 (m, 2H, H^{ar}), 7.26-7.37 (m, 1H, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -4.54 (C11 or C12), -4.16 (C11 or C12), 10.26 (C1), 17.99 (C13), 25.72 (C14), 91.73 (C2), 100.15 (d, ⁴J_{CF} = 2.8 Hz, C10), 109.63 (d, ²J_{CF} = 23.6 Hz, C6 or C8), 116.81 (d, ²J_{CF} = 23.8 Hz, C6 or C8), 120.71 (d, ³J_{CF} = 8.8 Hz, C5), 129.97 (d, ⁴J_{CF} = 2.2 Hz, C4), 142.39 (d, ³J_{CF} = 8.1 Hz, C9), 152.07 (C3), 162.91 (d, ¹J_{CF} = 247.3 Hz, C7).

tert-butyl(3-ethylidene-5-fluoro-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yloxy)dimethylsilane (21m)



$C_{16}H_{23}FO_2Si$
MW = 294.44 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 85 %

Using procedure B: **6m** (0.10 g, 0.34 mmol, 1.00 eq), M71-SiPr (14.00 mg, 16.90 μmol, 0.05 eq) and vinyloxytrimethylsilane (0.51 mL, 3.35 mmol, 10.00 eq) in dry DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **21m** as a colourless oil (85.00 mg, 85 %, 85:15 (Z/E) mixture of isomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

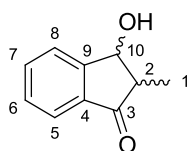
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = (**E**) 0.05 (s, 6H, H¹¹ or H¹²), 0.17 (s, 6H, H¹¹ or H¹²), 0.95 (s, 9H, H¹⁴), 1.96 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H¹), 5.28 (q, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H²), 6.55 (s, 1H, H¹⁰), 6.97-7.06 (m, 2H, H^{ar}), 7.28-7.66 (m, 1H, H^{ar}). (**Z**) 0.11 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.22 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.96 (s, 9H, H¹⁴), 1.85 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H¹), 5.04 (q, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H²), 6.65 (s, 1H, H¹⁰), 6.97-7.06 (m, 2H, H^{ar}), 7.28-7.66 (m, 1H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.52 (C11 or C12), -4.14 (C11 or C12), -2.95 (C11 or C12), 0.55 (C11 or C12), 10.33 (C1), 10.87 (C1), 17.99 (C13), 18.03 (C13), 25.74 (C14), 93.39 (C2), 97.04 (C2), 99.37 (C10), 100.48 (C10), 105.87 (d, ²J_{CF} = 24.2 Hz, C5 or C7), 109.79 (d, ²J_{CF} = 24.9 Hz, C5 or C7), 115.69 (d, ²J_{CF} = 23.8 Hz, C5 or C7), 124.24 (d, ³J_{CF} = 9.4 Hz, C8), 124.02 (d, ³J_{CF} = 9.1 Hz, C8), 136.25 (d, ⁴J_{CF} = 2.0 Hz, C9), 136.26 (d, ³J_{CF} = 9.7 Hz, C4), 152.14 (d, ⁴J_{CF} = 4.2 Hz, C3), 163.74 (d, ¹J_{CF} = 246.0 Hz, C6).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -112.90, -113.19.

General procedure for the deprotection: To a solution of protected isomerised lactol (1.00 eq) in anhydrous THF at -78 °C was added dropwise a 1 M solution of TBAF (4.00 eq). The mixture was allowed to rise to room temperature during the night. The reaction mixture was hydrolysed with water and extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

3-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (18a)



$C_{10}H_{10}O_2$
MW = 162.19 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 70 %

By using general procedure: **18a** (40.00 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.57 mL, 0.56 mmol, 4.00 eq) in THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **20a** as a colourless oil (16.00 mg, 70 %, 15:85 *Cis/Trans* mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

Trans

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, H¹), 2.58 (dq, 1H, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H²), 4.96 (d, 1H, ³J_{HH} = 4.0 Hz, H¹⁰), 7.49-7.54 (m, 1H, H^{ar}), 7.69-7.79 (s, 3H, H^{ar}).

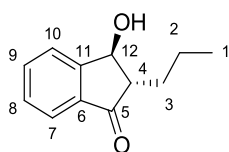
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 12.89 (C1), 53.45 (C2), 77.22 (C10), 123.35 (CH), 125.29 (CH), 129.41 (CH), 135.22 (CH), 135.67 (C), 153.25 (C), 204.21 (C3).

Cis

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H¹), 2.87-2.96 (m, 1H, H²), 5.41 (d, 1H, ³J_{HH} = 6.4 Hz, H¹⁰), 7.49-7.54 (m, 1H, H^{ar}), 7.69-7.79 (s, 3H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 10.21 (C1), 47.65 (C2), 70.79 (C10), 123.60 (CH), 126.24 (CH), 129.70 (CH), 135.25 (CH), 135.67 (C), 153.25 (C), 204.21 (C3).

3-hydroxy-2-propyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (18g)



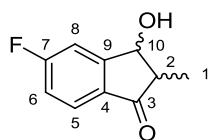
$C_{12}H_{14}O_2$
MW = 190.24 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 16 %

By using the two general procedure: **6g** (20.00 mg, 65.70 μmol, 1.00 eq), M71-SiPr (2.70 mg, 3.28 μmol, 0.05 eq) and vinyloxytrimethylsilane (0.10 mL, 0.65 mmol, 10.00 eq) in dry DCM. **18g** (obtained with a conversion of 40 %) and TBAF (0.57 mL, 0.56 mmol, 4.00 eq) in dry THF. Crude was purified by

column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **20 g** as a colourless oil (2.00 mg, 16 % over 2 steps, exclusively *Trans* diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.02 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.1 Hz, H^1), 1.61-1.65 (m, 2H, H^2), 1.98-2.10 (m, 2H, H^3), 2.57-2.63 (m, 1H, H^4), 5.10 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.3 Hz, H^{12}), 7.48-7.53 (m, 1H, H^{ar}), 7.71-7.78 (m, 3H, H^{ar}).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.18 (C1), 20.75 (C2), 31.24 (C3), 58.17 (C4), 75.06 (C12), 123.30 (CH), 125.43 (CH), 129.43 (CH), 135.21 (CH), 135.99 (C), 153.52 (C), 200.38 (C12).
 HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 213.0891, found m/z 213.0890.

5-fluoro-3-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (18l)



$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}_2$
 MW = 180.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 70 %

By using general procedure: **18l** (40.00 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.57 mL, 0.56 mmol, 4.00 eq) in THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **20l** as a colourless oil (16.00 mg, 70 %, 16:84 *Cis/Trans* mixture of diastereoisomers as determined by

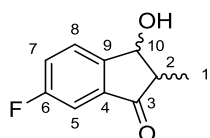
^1H NMR spectroscopy).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = (**Cis**) 1.29 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, H^1), 2.60-2.69 (m, 1H, H^2), 5.37 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, H^{10}), 7.16-7.22 (m, 1H, H^{ar}), 7.37-7.40 (m, 1H, H^{ar}), 7.75-7.80 (m, 1H, H^{ar}). (**Trans**) 1.42 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, H^1), 2.88-2.98 (m, 1H, H^2), 4.92 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.6 Hz, H^{10}), 7.16-7.22 (m, 1H, H^{ar}), 7.37-7.40 (m, 1H, H^{ar}), 7.75-7.80 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 10.35 (C1), 12.84 (C1), 47.89 (C2), 53.67 (C2), 70.29 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.0 Hz, C3), 76.12 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 1.9 Hz, C3), 112.18 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 22.5 Hz, C6 or C8), 113.04 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 22.3 Hz, C6 or C8), 117.61 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 23.9 Hz, C6 or C8), 117.91 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 23.7 Hz, C6 or C8), 125.79 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 10.0 Hz, C5), 126.01 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 10.0 Hz, C5), 131.73 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.0 Hz, C4), 131.99 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.1 Hz, C4), 156.23 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 9.2 Hz, C9), 156.92 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 9.2 Hz, C9), 167.46 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 257.1 Hz, C6), 202.62 (C3), 204.96 (C3).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -101.54, -101.52.

6-fluoro-3-hydroxy-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-one (18m)



$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}_2$
 MW = 180.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 70 %

By using general procedure: **18m** (50.00 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.68 mL, 0.68 mmol, 4.00 eq) in THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **20m** as a colourless oil (70 %, 16:84 *cis/trans* mixture of diastereoisomers as determined by ^1H NMR

spectroscopy via protection and deprotection with TBAF strategy).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = (**Cis**) 1.31 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, H^1), 2.94 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, H^2), 5.38 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, H^{10}), 7.39-7.43 (m, 2H, H^{ar}), 7.70-7.72 (m, 1H, H^{ar}). (**Trans**) 1.42 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, H^1), 2.66 (dq, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.8 Hz, H^2), 4.94 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.8 Hz, H^{10}), 7.39-7.43 (m, 2H, H^{ar}), 7.70-7.72 (m, 1H, H^{ar}).

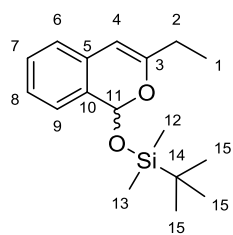
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 10.16 (C1), 12.85 (C1), 48.38 (C2), 54.13 (C2), 70.22 (C10), 76.02 (C10), 109.26 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 22.0 Hz, C5 or C7), 122.86 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 23.4 Hz, C5 or C7), 127.17 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.4 Hz, C8), 137.68 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 7.5 Hz, C4), 148.92 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 1.8 Hz, C9), 163.58 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 249.9 Hz, C6), 203.41 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.7 Hz, C3).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -110.82, -111.39.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 203.0484, found m/z 203.0486.

Isomerisation of 6 membered ring lactols

tert-butyl(3-ethyl-1*H*-isochromen-1-yloxy)dimethylsilane (**23'**)



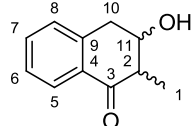
$C_{17}H_{26}O_2Si$
 MW = 290.47 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 80 %

By using general procedure: **23** (30.00 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq) M71-SiPr (4.20 mg, 5.15 μmol, 0.05 eq) and vinyloxytrimethylsilane (0.15 mL, 1.03 mmol, 10.00 eq) in dry DCM. **23'** was obtained as a major product (66/34 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent. **23** was lost because of

unstability on silica gel.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.19 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.22 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.24 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.27 (s, 3H, H¹² or H¹³), 0.92 (s, 9H, H¹⁵), 1.01 (s, 9H, H¹⁵), 1.18 (t, 3H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H¹), 1.28 (t, 3H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H¹), 2.30 (q, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H²), 4.14 (q, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H²), 5.76 (s, 1H, H⁴), 6.35 (s, 1H, H¹¹), 7.03-7.05 (m, 2H, H^{ar}), 7.15-7.23 (m, 6H, H⁴ and H⁶ and H^{ar}).

3-hydroxy-2-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2*H*)-one (**25**)



$C_{11}H_{12}O_2$
 MW = 176.21 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 20 % over two steps

By using general procedure for the isomerisation followed by deprotection without purification: **24** (60.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq), M71-SiPr (8.50 mg, 10.30 μmol, 0.05 eq) and vinyloxytrimethylsilane (0.31 mL, 8.50 mmol, 10.00 eq) in dry DCM. To the crude were added TBAF (0.80 mL, 0.82 mmol, 4.00 eq) and dry THF. Crude was purified by column chromatography by using

Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **25** as a colourless oil (7.00 mg, 20 % over two steps, 70/30 mixture of diastereoisomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (d, 3H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, H¹), 1.38 (d, 3H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, H¹), 1.64 (bs, 1H, OH), 2.08 (bs, 1H, OH), 2.57-2.67 (m, 1H, H²), 2.79-2.89 (m, 1H, H²), 3.03-3.37 (m, 4H, H¹⁰), 3.97-4.05 (m, 1H, H¹¹), 4.45-4.47 (m, 1H, H¹¹), 7.28-7.50 (m, 4H, H^{ar}), 7.50-7.56 (m, 2H, H^{ar}), 8.03-8.06 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.37 (C1), 11.67 (C1), 36.81 (C10), 37.52 (C10), 47.95 (C2), 51.01 (C2), 71.56 (C11), 72.02 (C11), 126.93 (CH), 127.10 (CH), 127.37 (CH), 129.23 (CH), 129.69 (CH), 133.76 (CH), 133.88 (CH), 139.43 (C), 139.72 (C), 198.97 (C3).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₁H₁₂O₂ [M+Na]⁺ m/z 199.0735, found m/z 199.0735.

Chapitre 2 :

**Développement d'une réaction tandem
catalysée au ruthénium à partir de
vinylboronates γ fonctionnalisés**

1 Développement d'une réaction tandem isomérisation/allylboration

La réaction d'allylboration est très utile en synthèse organique pour préparer les alcools homoallyliques. Elle fut découverte en 1964 par B. M. Mikhailov et Y. N. Bubnov qui ont observé la formation d'un alcool homoallylique par réaction entre un triallylborane et un aldéhyde. Le premier exemple d'allylboration avec un allylboronate a été rapporté par l'équipe de M. C. Gaudemar en 1966.¹ Cependant, ce n'est que dans les années 1970 que R. W. Hoffman et son équipe ont publié des études complètes en s'intéressant en particulier à la stéréosélectivité de la réaction.^{2,3} A partir de 1980, les premières méthodes efficaces commencent à apparaître décrivant l'utilisation de copules chirales sur le bore. Depuis, de nombreuses publications ont montré l'intérêt de cette réaction dans la synthèse stéréosélective d'alcools homoallyliques.^{4,5}

Contrairement aux allylstannanes et allylsilanes, les allylboronates ne nécessitent pas une activation par un acide de Lewis. La réaction d'allylboration procède par un état de transition à 6 chaînons de type Zimmerman Traxler avec le substituant R_2 de l'aldéhyde en position équatoriale qui explique que la réaction soit hautement diastéréosélective. A partir d'un allylboronate de configuration *E*, le produit de la réaction est *Anti*. Dans le cas d'un isomère *Z*, l'alcool homoallylique formé sera de configuration *Syn*. En ce qui concerne l'énantiosélectivité de la réaction, elle dépendra de l'addition préférentielle de l'allylboronate sur une des faces de l'aldéhyde. Les deux possibilités sont représentées par les deux états de transition (voies A et B) (Schéma 49).

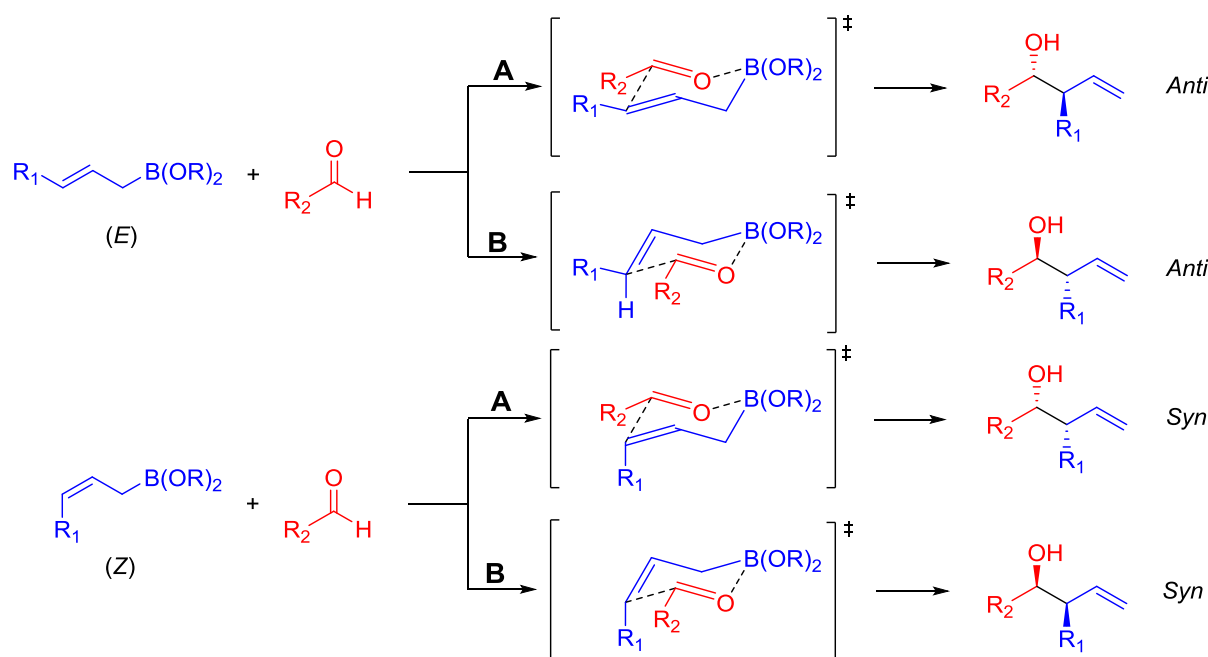


Schéma 49 : Mécanisme de l'allylboration

Les allylboronates peuvent être synthétisés selon plusieurs procédés comme par exemple, *via* une réaction d'alkylation d'un vinyl halogénure,^{6,7} la borylation d'un allylstannane,⁸ ou une réaction d'homologation d'un vinylboronate.^{9,10,11,12} Récemment, une méthode élégante a été décrite dans la littérature permettant de transformer un alcool allylique en allylboronate à l'aide d'un catalyseur au palladium.¹³ Une autre méthode qui mérite d'être citée peut être la substitution d'un carbonate allylique par le B_2pin_2 en présence d'un catalyseur de cuivre.¹⁴

Notre objectif dans ce chapitre a été de développer, à partir de vinylboronates, une réaction tandem permettant d'accéder aux alcools homoallyliques *via* la formation d'allylboronates intermédiaires. La réaction d'isomérisation de vinylboronates γ fonctionnalisés a été décrite dans la littérature en utilisant différents métaux de transitions (voir rappels bibliographiques). Dans notre étude, nous avons privilégié les catalyseurs de métathèse à base de ruthénium qui pourraient également permettre la synthèse des substrats de départ (Schéma 50).

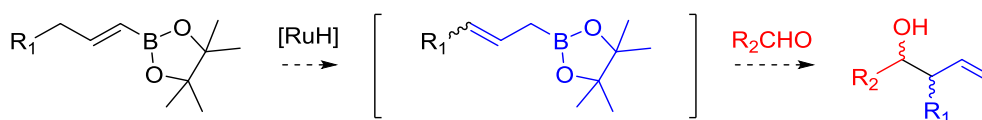


Schéma 50 : Réaction tandem isomérisation/allylboration

1.1 Rappels bibliographiques

En 1995, Miyaura et Suzuki publient la première étude sur l'isomérisation de vinylboronates.¹⁵ L'utilisation de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ ou encore de $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ nécessite des températures élevées et des temps de réaction longs. Qui plus est, les rendements et la sélectivité *E/Z* sont moyens. En utilisant l' $[\text{IrH}_2(\text{thf})_2(\text{PPh}_2\text{Me})_2]\text{PF}_6$ (formé in situ à partir d' $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{Me})_2]\text{PF}_6$ et d'hydrogène),¹¹ ils sont parvenus à mettre au point une isomérisation très sélective à température ambiante avec des rendements satisfaisants. Ils ont par ailleurs montré que ces intermédiaires peuvent être utilisés, après purification, en allylboration (Schéma 51).

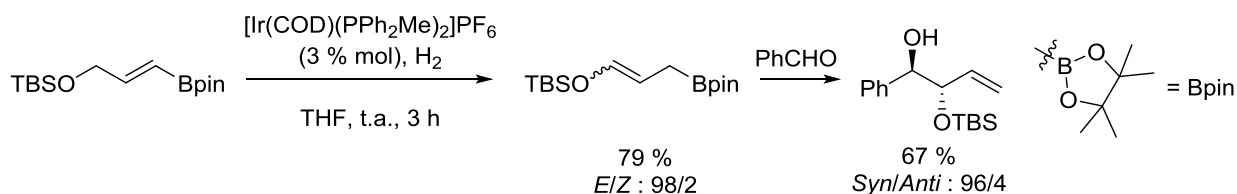


Schéma 51 : Isomérisation avec l' $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{Me})_2]\text{PF}_6$

En 1999, la même équipe publie une version asymétrique de cette réaction en utilisant une copule chirale sur le bore. L'introduction du (+)-diisopropyl tartrate est réalisée directement sur l'allylboronate une fois la réaction d'isomérisation effectuée (Schéma 52).¹⁶

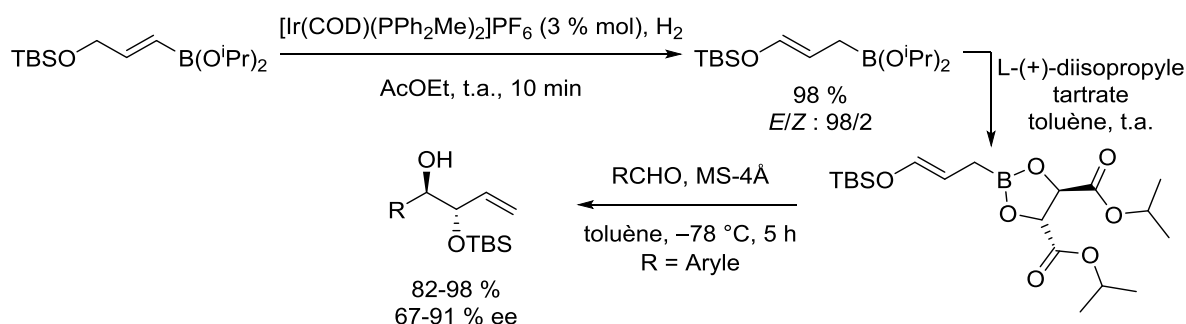


Schéma 52 : Isomérisation suivie d'une allylboration asymétrique

Quatre ans plus tard, une version intramoléculaire de cette séquence réactionnelle est proposée.¹⁷ Il est nécessaire de protéger la fonction aldéhyde en acétal, ne permettant donc pas le développement d'une réaction tandem. La réaction d'allylboration intramoléculaire doit s'effectuer dans un deuxième temps en présence d'un acide de Lewis pour libérer la fonction aldéhyde. Par ailleurs, en utilisant un complexe de nickel, ils sont parvenus à inverser complètement la sélectivité en obtenant majoritairement un allylboronate de configuration Z (Schéma 53).

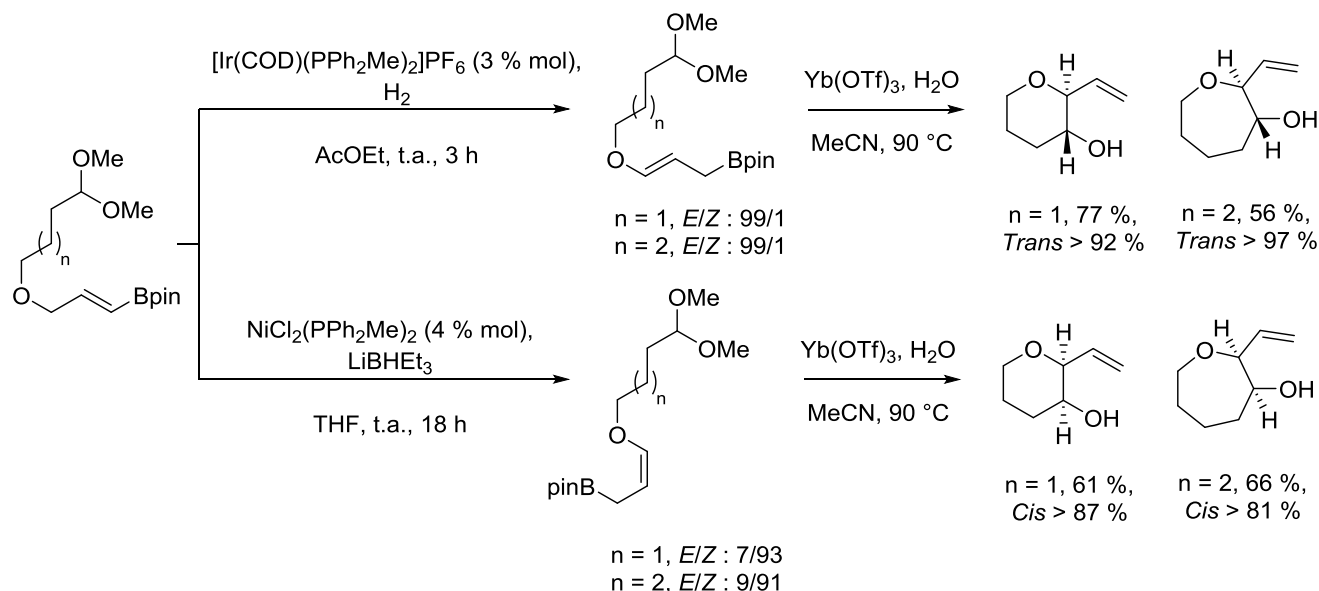


Schéma 53 : Séquence isomérisation/allylboration en version intramoléculaire

Un intermédiaire avancé d'une synthèse totale de la (-)-Haouamine A décrite par Fürstner *et al.* est obtenu en utilisant cette stratégie d'isomérisation à partir d'un vinylboronate. L'allylboronate réagit sur une imine non activée pour conduire à l'amine homoallylique correspondante (Schéma 54).¹⁸

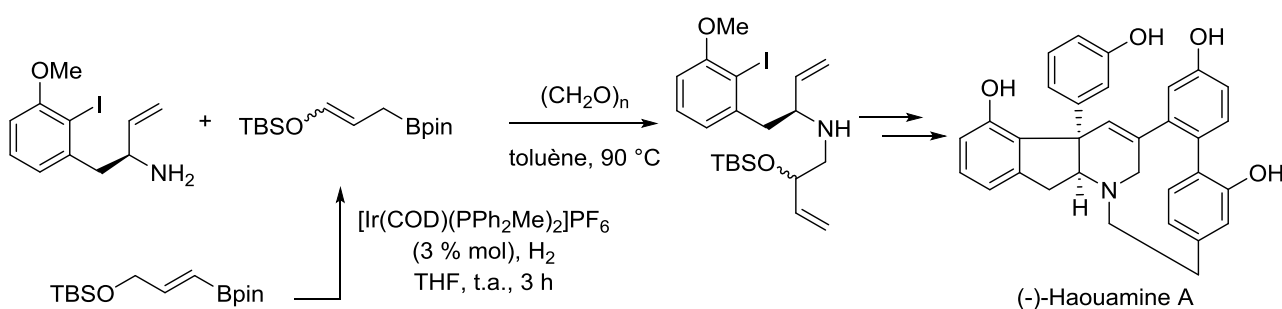


Schéma 54 : Synthèse totale de la (-)-Haouamine A

Plus récemment (au cours de nos travaux), il a été montré que le $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{SbF}_6$ est un catalyseur de choix pour réaliser l'isomérisation d'un large spectre de vinylboronates incluant les vinylboronates non fonctionnalisés en γ .¹⁹ De plus la réaction d'isomérisation peut s'effectuer en présence d'aldéhyde pour conduire aux alcools homoallyliques avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité (Schéma 55).

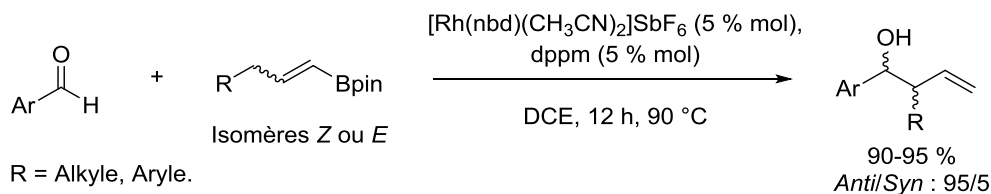


Schéma 55 : Isomérisation avec le $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{SbF}_6$

1.2 Validation du concept

Les catalyseurs de métathèse à base de ruthénium ont récemment montré des activités intéressantes concernant la réaction de migration de doubles liaisons. De plus, ces catalyseurs sont compatibles avec une grande variété de fonctions organiques tels que les fonctions aldéhydes.²⁰ Ils semblent donc adaptés à la mise au point d'une réaction tandem isomérisation/allylboration et ce d'autant plus que les seuls catalyseurs à base de ruthénium utilisés sur les substrats vinylboronates ont montré une réactivité paresseuse. Comme nous l'avons précédemment décrit, deux procédés pour générer l'hydruure de ruthénium à partir de ces catalyseurs seront utilisés.

Afin de comparer l'efficacité des catalyseurs, notre étude a été menée sur les mêmes substrats que ceux utilisés dans le rappel bibliographique. Les vinylboronates **26a** et **26b** sont synthétisés selon une méthode connue dans la littérature.²¹ Le pinacol borane est préparé par ajout de pinacol distillé sur une solution de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$. Une fois l'agent d'hydroboration isolé, l'alcyne est ajouté en présence de catalyseur de Schwartz. Ce catalyseur permet de travailler dans des conditions douces avec une excellente sélectivité en faveur de l'isomère *E*. Les vinylboronates **26a** et **26b** sont isolés avec des rendements respectivement de 85 % et 55 % après purification sur gel de silice (Schéma 56).

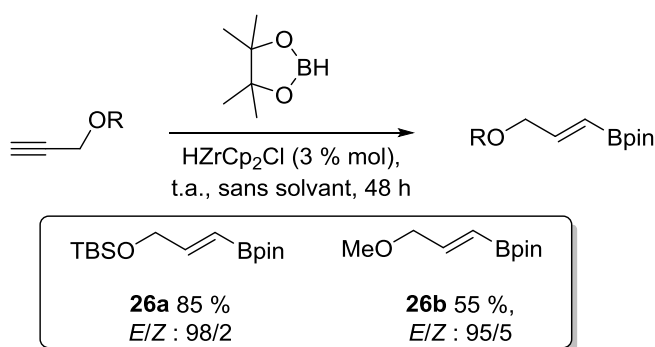


Schéma 56 : Synthèse des substrats modèles

1.2.1 Réaction d'isomérisation dans le méthanol par chauffage conventionnel

Dans un premier temps, la réaction d'isomérisation de **26a** a été effectuée au reflux du méthanol (non distillé) en présence d'une quantité catalytique de **G-II** durant 4 heures. Dans ces conditions, l'analyse RMN ^1H du brut réactionnel indique encore la présence de vinylboronate de départ. Après 20 heures de chauffage, la conversion semble complète, mais l'analyse du brut réactionnel indique la présence d'un mélange complexe de différents produits dont celui résultant d'une déborylation. Dans le premier chapitre, nous avons observé que ces conditions de réactions (méthanol, **G-II**) semblent générer une certaine acidité du milieu. Il est donc probable que le produit d'isomérisation dans ces conditions ne soit pas très stable et se dégrade au cours du temps.

Afin de contourner ce problème, nous avons essayé la réaction « one-pot » en présence d'aldéhyde. Nous avons dans un premier temps effectué la réaction avec le **G-II** (10 % mol) à 60 °C durant 20 heures en présence d'un équivalent de benzaldéhyde. Le produit d'allylboration (conversion de 85 %) ainsi que du produit non isomérisé sont observés dans le brut réactionnel. Il est à noter par contre que l'aldéhyde non consommé a été en partie transformé en acétal méthylique. Cette réaction peut s'expliquer une nouvelle fois par le fait que la transformation du **G-II** en hydrure de ruthénium engendre une certaine acidité du milieu. De plus cette acidité fait que la liaison O–B – que l'on devrait observer dans le produit d'allylboration – est hydrolysée. Il n'est donc pas nécessaire d'effectuer de traitement acide pour déterminer la diastéréosélectivité de la réaction dans le brut réactionnel. En utilisant ce procédé « one-pot » le composé attendu a été obtenu avec un rendement de 50 % après purification et une diastéréosélectivité 75/25 en faveur de l'isomère *Syn* (Schéma 57).

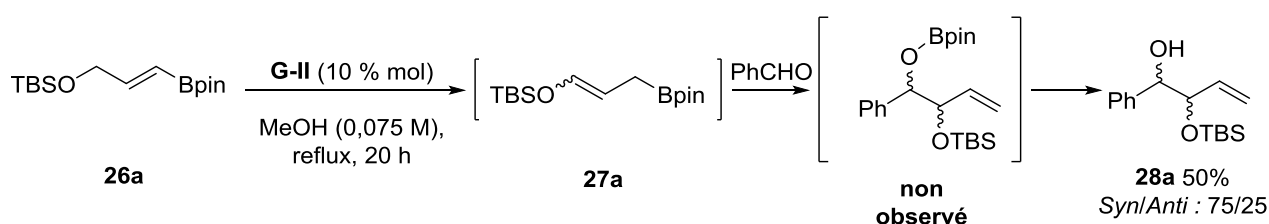
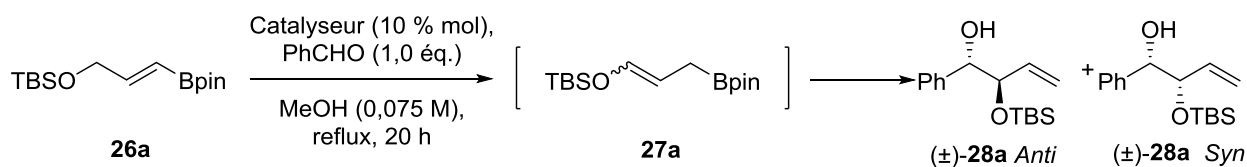


Schéma 57 : Réaction « one-pot »

Afin d'améliorer notre séquence d'un point de vue du catalyseur, nous avons mené une étude sur le système catalytique (Tableau 8).



Entrée	Catalyseur	Conversion	Rendement ^a	Ratio <i>Syn</i> / <i>Anti</i> ^b
1	G-II (5 % mol)	57 %	nd	nd
2	G-II (10 % mol)	85 %	50 %	75/25
3	HG-II (10 % mol)	90 %	55 %	64/36
4	M71-SiPr (10 % mol)	90 %	55 %	64/36

^a Rendement isolé. ^b Déterminé par RMN ¹H.

Tableau 8 : Réaction tandem avec différents catalyseurs

Dans les mêmes conditions opératoires, une diminution de la quantité de **G-II** provoque une baisse cruciale de la conversion (Entrée 1). D'autres catalyseurs comme l'**HG-II** et le **M71-SiPr** ont été également testés en présence de benzaldéhyde pour conduire à des rendements équivalents à celui obtenu avec le **G-II** mais avec une diastéréosélectivité moins bonne (Entrées 3 et 4).

D'après la littérature, nous avons admis que le diastéréoisomère majoritaire devrait être le *Syn* mais afin d'être certain de notre attribution, nous avons déprotégé l'alcool allylique **28a** avec du TBAF dans le THF pour obtenir le diol **29a** avec un rendement quantitatif. Ce dernier a été dérivatisé en

1,3-dioxolanes **30** avec du diméthoxypropane pour pouvoir déterminer avec certitude quels signaux RMN correspondent à l'isomère *Syn* et lesquels correspondent à l'isomère *Anti* via l'équation de Karplus.²² Le diol **29a** *Syn* conduit à l'acétonide **30** *Trans* et le diol **29a** *Anti* conduit à l'acétonide **30** *Cis* (Schéma 58)

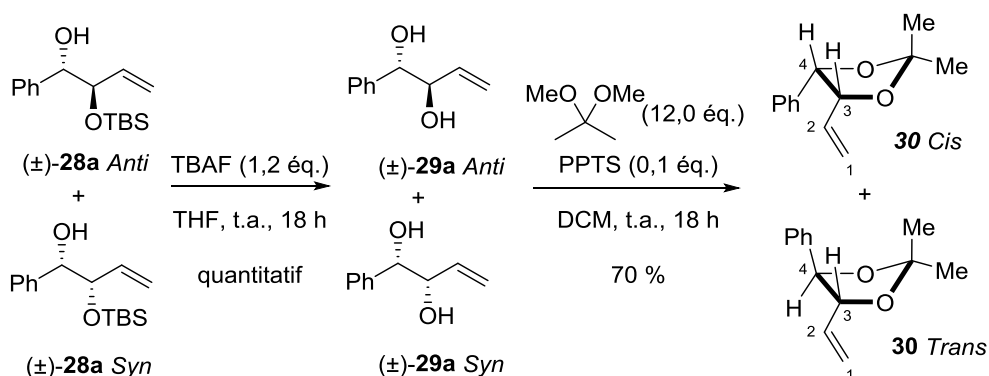


Schéma 58 : Détermination du rapport *Syn/Anti*

L'isomère *Trans* qui possède un angle dièdre plus important entre H₃ et H₄, aura une constante de couplage $^3J_{H_3H_4}$ plus petite que celle du composé *Cis*. Pour l'isomère *Trans*, le signal correspondant au proton 3 est un doublet de doublet (ici assimilé à un triplet) avec une constante de couplage $^3J_{H_3H_4} = 8,5$ Hz. Pour l'isomère *Cis*, le signal correspondant au proton 3 est un doublet de doublet (ici assimilé à un triplet) avec une constante de couplage $^3J_{H_3H_4} = 9,8$ Hz. Il est important de noter que cet acétal est décrit dans la littérature.^{23,24,25} Dans notre cas, l'isomère *Trans* étant majoritaire, cela montre bien que le diol *Syn* est formé majoritairement avec le **G-II**. De plus, le ratio obtenu est identique au ratio *Syn/Anti* de l'alcool allylique de départ (Figure 20).

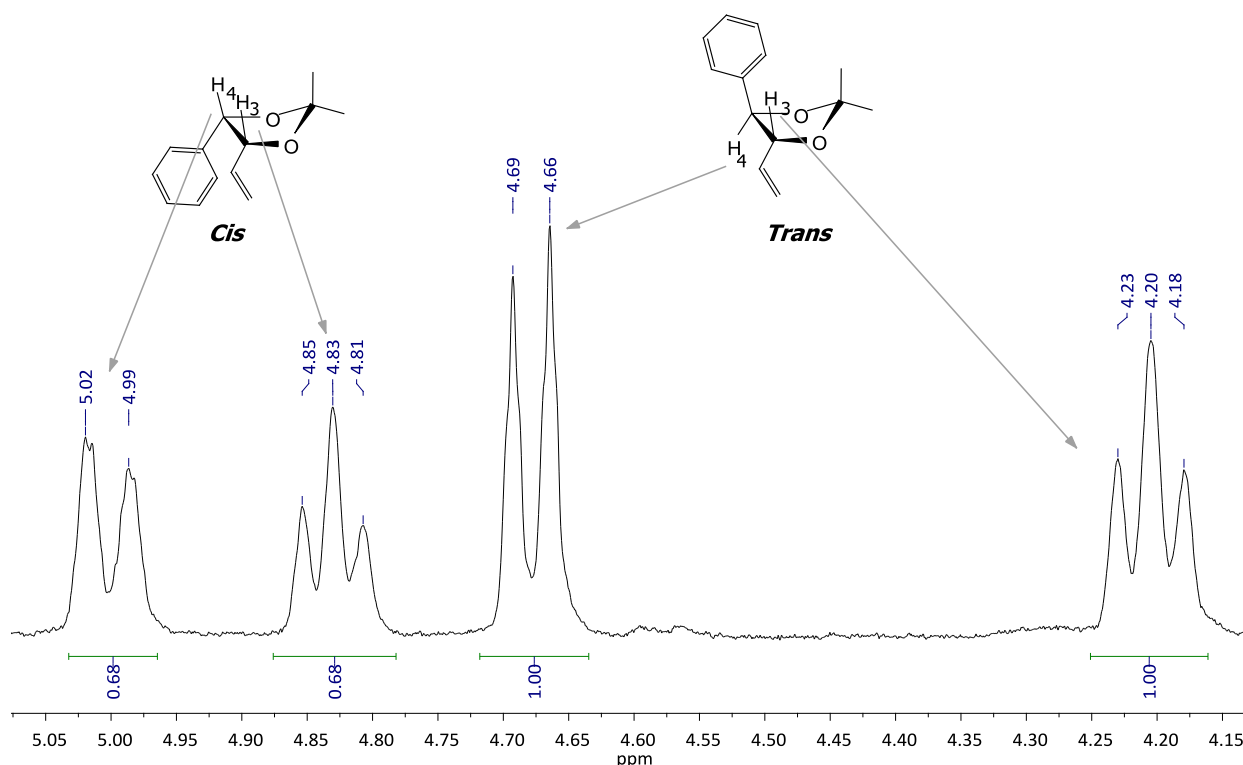


Figure 20 : Identification des isomères *Cis* et *Trans* par RMN 1H (300 MHz)

La diastéréosélectivité observée est conforme à ce qui a été constaté avec d'autres catalyseurs au ruthénium sur un substrat similaire ($\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$, $\text{RuHCl}(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$).¹⁵ En effet puisque l'on forme majoritairement le composé *Syn* cela implique que l'allylboronate *Z* est formé préférentiellement lors de la réaction d'isomérisation. Il est à noter toutefois que cette réaction « one-pot » isomérisation/allylboration représente une nouveauté par rapport à ce qui a été décrit dans la littérature puisque la réaction d'isomérisation d'un vinylboronate en utilisant un hydruire de d'iridium ou de nickel ne fonctionne pas en présence d'aldéhyde dans le milieu.¹⁷

En présence de **G-II**, nous avons ensuite généralisé la réaction à d'autres aldéhydes. Parfois l'aldéhyde, l'acétal de l'aldéhyde et l'alcool homoallylique présentent des polarités très proches ce qui rend la purification difficile. La déprotection du groupement TBS avec du TBAF est parfois nécessaire afin d'accéder à un diol bien plus polaire et ainsi déterminer un rendement. Dans tous les cas, le produit majoritaire obtenu est l'isomère *Syn* (Schéma 59).

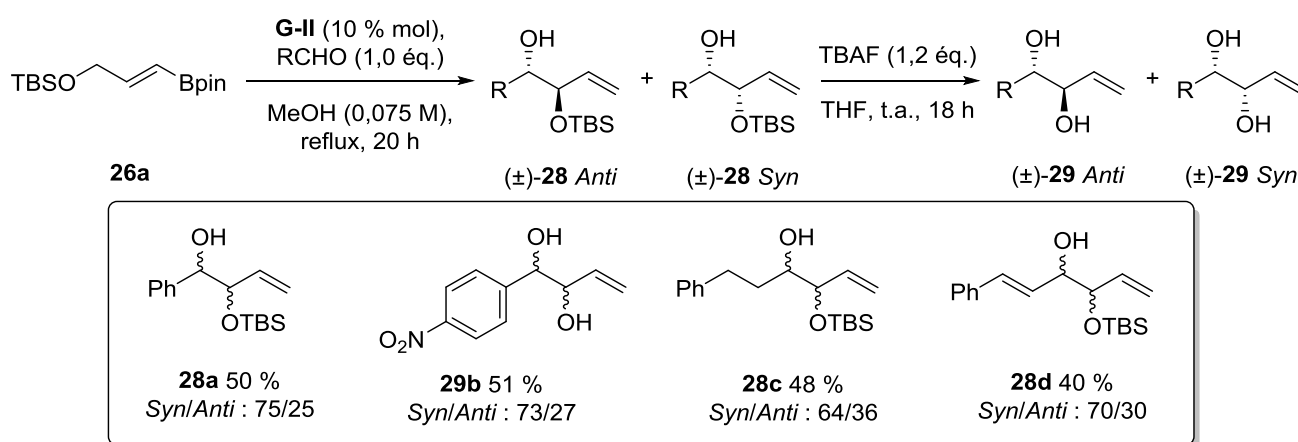


Schéma 59 : Généralisation de la réaction « one-pot »

Nous avons ensuite adapté le mode opératoire « one-pot » à **26b**, un résultat surprenant a alors été obtenu. Le produit formé n'est pas l'alcool homoallylique désiré mais un alcool allylique contenant une fonction éther d'énol avec un ratio *E/Z* de 18/82 qui doit résulter de deux réactions d'isomérisation.²⁶ La cétone correspondante peut par ailleurs être obtenue par hydrolyse (Schéma 60). Cette transformation est intéressante mais demande confirmation sur d'autres substrats.

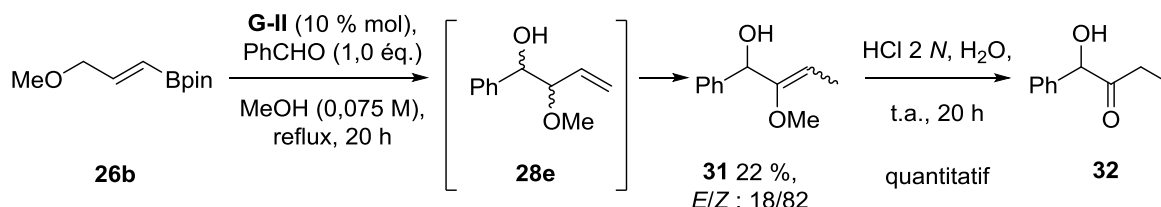


Schéma 60 : Réaction d'isomérisation de l'alcool homoallylique formé

La formation d'acétal méthylique à partir de l'aldéhyde utilisé génère non seulement des difficultés de purification mais elle est aussi une réaction concurrente à la réaction d'allylboration. De plus, l'allylboronate formé semble instable dans le méthanol. Il nous a donc semblé intéressant d'essayer de réduire les temps de réaction en utilisant un autre mode d'activation tel que la technologie micro-onde.

1.2.2 Réaction d'isomérisation dans le méthanol avec activation micro-onde

1.2.2.1 Généralités

Les recherches sur les micro-ondes ont débuté pendant la seconde guerre mondiale pour servir dans des dispositifs RADAR. Pendant ses recherches, Percy LeBaron Spencer a observé une barre de chocolat fondre dans sa poche et a ainsi découvert la cuisson par micro-ondes. Le premier four micro-ondes ménagé est disponible sur le marché en 1958.

Il faudra attendre 1986 pour voir les premières publications de chimie organique utilisant des fours micro-ondes ménagés.²⁷ Cependant, l'utilisation de ces fours multimodes est problématique, les expériences sont difficilement reproductibles, l'intérieur du four n'est pas adapté à recevoir des produits chimiques corrosifs et il n'y a ni de système de contrôle de température ni de système de régulation de la pression. Ce n'est qu'à la fin des années 80 que les premiers fours micro-ondes monomodes dédiés à l'utilisation en laboratoire font leur apparition.

Une micro-onde est une forme d'énergie électromagnétique qui a une fréquence comprise entre 300 MHz et 30 GHz et une longueur d'onde comprise entre 1 cm et 1 m (Figure 21).

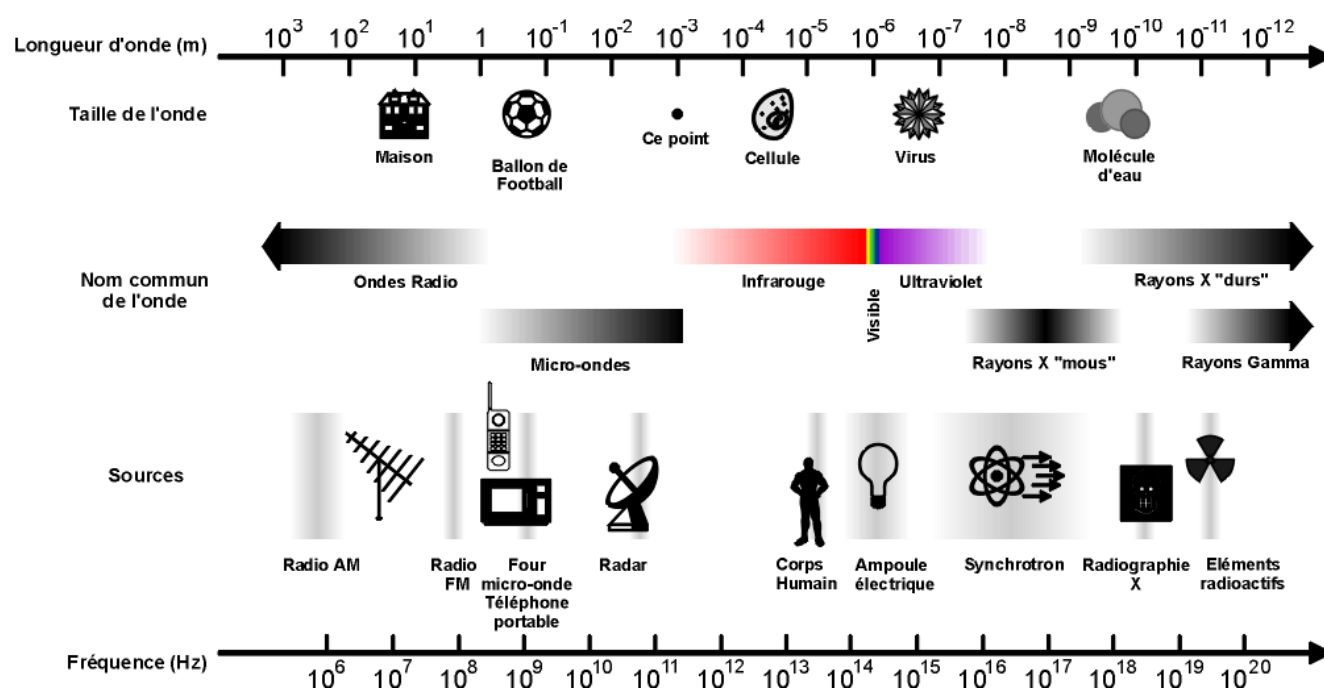


Figure 21 : La place des micro-ondes dans le domaine des ondes

Pour ne pas avoir d'interférences avec les fréquences des téléphones portables, la fréquence utilisée par les micro-ondes ménagés et de laboratoire est de 2,45 GHz. L'énergie dégagée par les micro-ondes (0,037 kcal/mole) est faible par rapport à l'énergie qu'il faut fournir pour couper des liaisons covalentes (80-120 kcal/mole), c'est pourquoi les micro-ondes ne peuvent pas affecter la structure des molécules, l'effet des micro-ondes est purement cinétique.²⁸

Le chauffage micro-onde que l'on peut appeler chauffage « intérieur vers extérieur » est permis grâce à la rotation dipolaire. Les molécules polaires essaient de s'aligner avec le champ électrique oscillant des micro-ondes. Il en résulte une rotation des molécules et un échauffement par friction. Cet apport d'énergie est différent du chauffage conventionnel ou « extérieur vers intérieur ». Une image permet de mieux comprendre : à gauche, pour le chauffage micro-onde, on peut constater

que le milieu réactionnel est chauffé rapidement et de manière homogène. Concernant le chauffage conventionnel, à droite, seul le milieu réactionnel au contact des parois a atteint la température souhaitée (Figure 22).²⁹

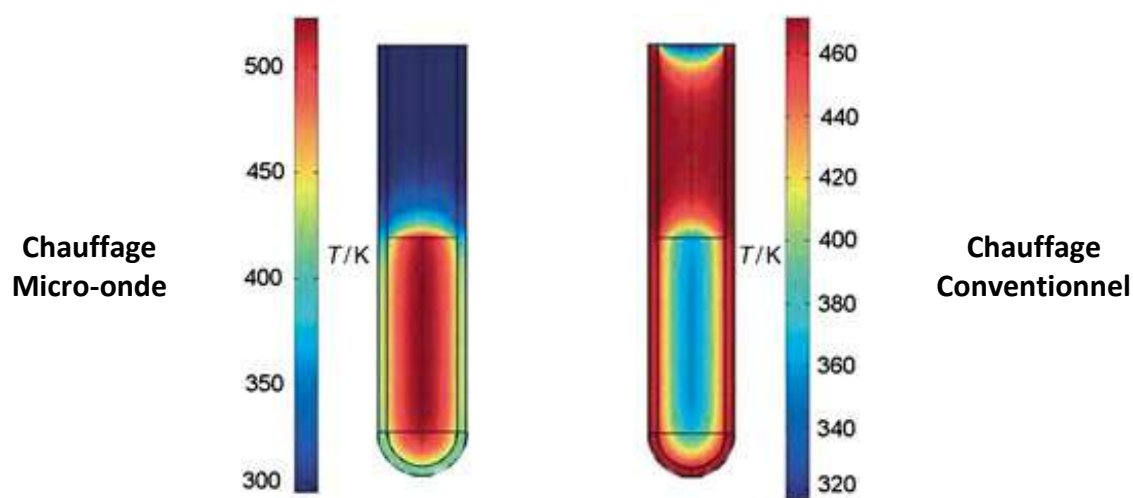


Figure 22 : Différence entre chauffage thermique et chauffage micro-onde après une minute de chauffage

L'effet que possèdent les micro-ondes sur la cinétique de la réaction reste mal compris. Certains pensent notamment que des températures très élevées peuvent apparaître localement ce qui influencerait sur la loi d'Arrhénius. D'autres pensent que les micro-ondes pourraient avoir une influence sur la constante A de la loi d'Arrhénius.^{30,31}

Les micro-ondes ont aussi trouvé des applications en métathèse croisée ou cyclisante d'oléfines.³² De nombreux exemples sont décrits dans la littérature, sur des substrats simples, des améliorations significatives en termes de cinétique ont été observées tout en conservant des rendements excellents.³³⁻³⁵ Cependant, pour autant que l'on sache, l'isomérisation avec des catalyseurs de métathèse sous micro-ondes n'a jamais été rapportée.

1.2.2.2 Mise au point de la réaction d'isomérisation par activation micro-onde

On a vu précédemment que le **G-II** ou le **M71-SiPr** donnent des résultats similaires dans le méthanol en termes de sélectivité et de rendement. Nous avons donc choisi, pour des raisons de facilités d'accès, de travailler avec le **G-II**.

L'appareillage utilisé est un CEM discover monomode. Dans un premier temps, nous avons voulu vérifier que la réaction d'isomérisation pouvait avoir lieu sous micro-onde. Pour ce faire, nous avons conservé les conditions opératoires préalablement utilisées en « one-pot » (dilution, quantité de catalyseur) avec le substrat modèle **26a** mais sans aldéhyde dans le milieu. La mise au point de la réaction d'isomérisation a été effectuée dans le méthanol à 70 °C pendant un temps que l'on fera varier avec une puissance de 80 W. La réaction est chauffée de manière concomitante avec de l'air pulsé afin de refroidir la réaction. L'appareil est donc forcé de délivrer une puissance de manière continue. La montée en température se fait en 2 minutes, le pallier de 70 °C est ensuite conservé pendant un temps décidé.

Au bout de 47 minutes (2 minutes de montée en température et 45 minutes de réaction), la conversion est totale, et on observe la formation de deux composés avec un rapport 64/36. Le

produit majoritaire est l'allylboronate **27a** avec un ratio *E/Z* : 26/74 similaire à celui obtenu par chauffage conventionnel. Le deuxième composé est l'acétal **33** qui doit résulter de l'hydrolyse de la fonction ether d'énol en aldéhyde suivie d'une réaction d'acétalisation par le méthanol. Ce résultat confirme qu'une certaine acidité du milieu est générée pendant la réaction. Il est à noter qu'après évaporation du méthanol, un simple lavage à l'acide chlorhydrique 5 *N* permet d'obtenir l'aldéhyde borylé **34** avec un rendement de 70 % sur deux étapes. Ce rendement a été déterminé en rajoutant un étalon interne (le 3-fluoro-4-nitrotoluène qui présente deux avantages : il est inerte et il possède des protons avec des signaux très déblindés en RMN ¹H) dans le milieu (Schéma 61).

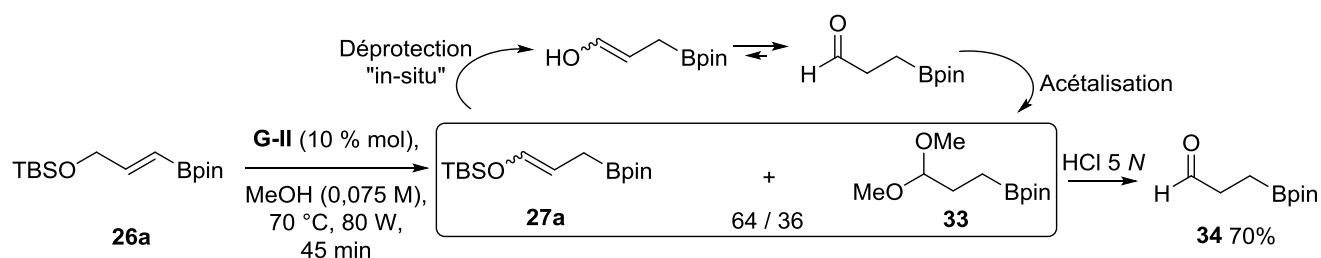
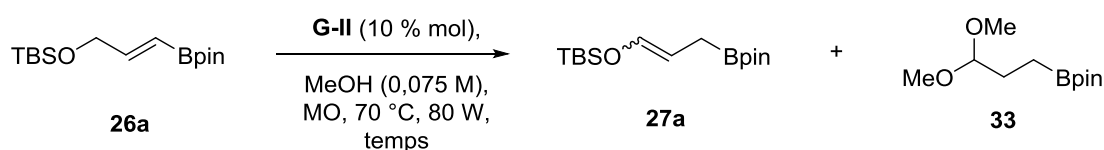


Schéma 61 : Obtention de l'allylboronate avec la technologie MO

A partir de ce résultat, nous avons fait varier le temps de réaction (Tableau 9).



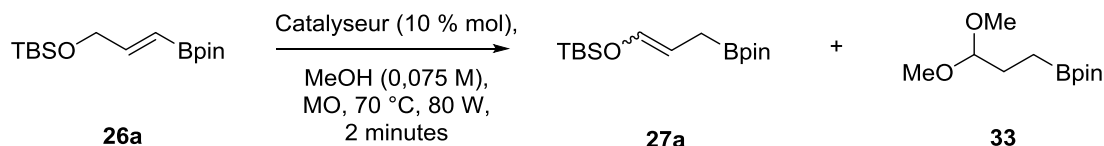
Entrée	Minutes	Conversion ^a	Ratio 27a/33 ^a	<i>Z/E</i>	Rendement ^b
1	122	100	30/70	75/25	nd
2	47	100	68/32	75/25	nd
3	17	100	77/23	75/25	nd
4	7	100	82/18	75/25	nd
5	3	100	87/13	75/25	nd
6	2	100	92/8	75/25	65 %

^a Déterminés par RMN ¹H ^b Rendement déterminé par étalon interne

Tableau 9 : Variation du temps de réaction

L'augmentation du temps de réaction confirme bien l'instabilité de l'allylboronate dans le milieu réactionnel (Entrée 1). Diminuer le temps de réaction permet de limiter considérablement la formation de l'acétal pour atteindre un ratio 92/8 en faveur de l'allylboronate après 2 minutes ce qui représente le temps nécessaire pour que la température se stabilise à 70 °C (Entrée 6). L'analyse RMN ¹H du brut réactionnel indique dans ces conditions que la stéréochimie de l'allylboronate est en faveur du composé *Z* (ratio 75/25) ce qui est tout à fait cohérent par rapport aux résultats obtenus lors de la réaction « one-pot » par chauffage conventionnel.

La cinétique de la réaction d'isomérisation est de façon surprenante très rapide compte tenu qu'il s'agisse d'une double liaison substituée. En effet, il est connu que les doubles liaisons terminales sont plus aptes à subir une réaction d'isomérisation que les doubles liaisons substituées. Nous avons également testé d'autres catalyseurs dans les mêmes conditions en termes de dilutions et de charge catalytique (Tableau 10).



Entrée	Catalyseur (10 % mol)	Conversion (%) ^a	Ratio 27a/33 ^a	Ratio Z/E de 27a ^a
1	G-II	100	92/8	75/25
2	HG-II	78	52/48	65/35
3	M71-SiPr	20	nd	nd

^a Déterminés par RMN ¹H

Tableau 10 : Variation du catalyseur

Le résultat obtenu avec le **G-II** est reporté dans le tableau par souci de simplicité de lecture (Entrée 1). Dans le cas de l'**HG-II**, la conversion est incomplète après 2 minutes de réaction et une quantité importante de produit acétalique est formée. De plus, la stéréosélectivité en faveur du composé Z est moindre (Entrée 2). Cette dernière observation est en adéquation avec le résultat de la réaction « one-pot » thermique où le produit d'allylboration est obtenu avec une diastéréosélectivité plus faible qu'avec le **G-II**. La conversion obtenue avec le **M71-SiPr** est quant à elle faible (Entrée 3). Ce résultat est plus surprenant compte tenu des résultats obtenus pour la réaction « one-pot » en chauffage conventionnel. Ceci impliquerait que la cinétique de formation de l'hydrure pour le **M71-SiPr** soit plus lente par rapport aux **G-II** et **HG-II**.

Afin d'essayer de diminuer encore plus la quantité d'acétal formé, nous avons apporté quelques modifications au protocole avec le **G-II**.

- Tout d'abord, la réaction d'isomérisation a été testée dans un autre solvant protique tel que l'isopropanol. Cependant, la réaction d'isomérisation après 2 minutes à 70 °C s'effectue avec seulement 60 % de conversion. Cette différence de réactivité peut probablement s'expliquer par le fait que l'isopropanol étant plus encombré que le méthanol génère donc moins facilement l'hydrure de ruthénium à partir du **G-II**.
- Lorsque la réaction est effectuée en présence de méthanol anhydre, la formation de l'acétal après 2 minutes à 70 °C n'est plus observée ce qui tendrait à montrer que la présence d'eau dans le milieu est également à l'origine de l'hydrolyse de la fonction éther d'énol silylé.
- L'ajout d'une base dans le milieu réactionnel tel que la triéthylamine a pour effet de diminuer la cinétique de la réaction (conversion totale après 20 minutes au lieu de 2). Cependant, bien que l'acétal ne soit plus présent dans le brut réactionnel, le rendement en allylboronate n'a pas été pour autant augmenté (30 %). Une instabilité de l'allylboronate en présence d'une base est donc à suspecter.

Le mélange réactionnel mis en présence d'un équivalent de *p*-nitrobenzaldéhyde dans le THF conduit au produit d'allylboration sous forme de deux diastéréoisomères avec un ratio 68/32 en faveur du *Syn* et un rendement de 60 % sur deux étapes après purification (Schéma 62). La diastéréosélectivité obtenue est en accord avec la stéréosélectivité de la réaction d'isomérisation.

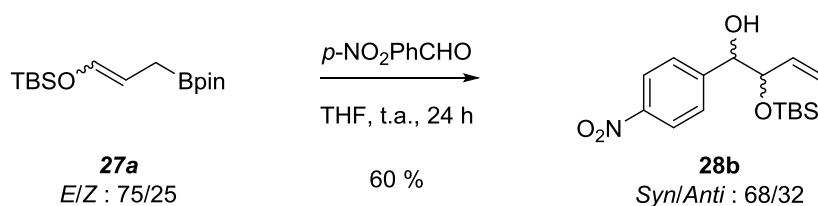
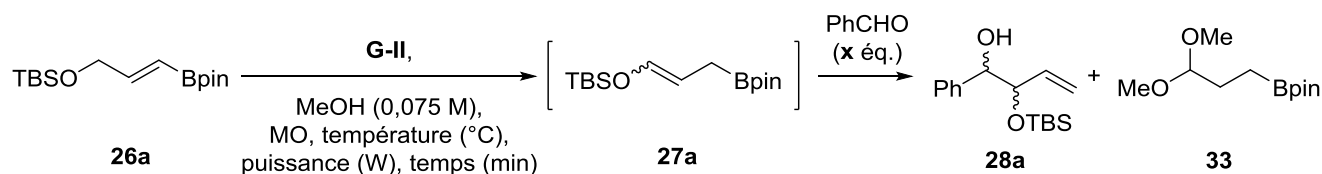


Schéma 62 : Réaction d'allylboration

1.2.2.3 Mise au point de la réaction tandem par activation micro-onde

Afin d'augmenter le rendement en produit d'allylboration, il nous a semblé judicieux d'effectuer la réaction en « one-pot ». Dans ces conditions, l'allylboronate formé devrait réagir préférentiellement avec l'aldéhyde au lieu de se transformer en acétal. De plus, un gain de temps non négligeable pourrait être obtenu. Les essais concernant la mise au point de cette réaction sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 11).



Entrée	% mol	T (°C)	Puissance	Temps	x	Conversion % ^a	28a/33 (%) ^a	Anti/Syn ^a	Rdt (%) ^b
1	10	60	50	30	1	90	89/11	nd	nd
2	10	80	80	30	1	100	57/43	nd	nd
3	10	70	80	30	1	95	90/10	nd	nd
4	10	70	80	45	1	96	89/11	nd	nd
5	5	70	80	45	1	90	100/0	nd	nd
6	10	70	80	45	2	100	95/5	nd	nd
7	10	70	80	45	3	100	100/0	30/70	65

^a Déterminé par RMN ¹H ^b Rendement isolé après chromatographie sur gel de silice

Tableau 11 : Mise au point de la séquence « one-pot » isomérisation/allylboration sous MO

Nous avons commencé notre étude en travaillant dans les mêmes conditions que durant le chauffage thermique (Entrée 1). Après 30 minutes à 60 °C, la conversion est quasi-totale. Il apparaît clairement que les micro-ondes accélèrent la cinétique de la réaction par rapport au chauffage classique (20 h). Par l'intermédiaire d'un chauffage plus important et donc d'une puissance délivrée plus importante la conversion est totale mais la proportion de produit d'allylboration est nettement moins bonne car l'allylboronate évolue vers la formation de l'acétal (Entrée 2). Ceci peut s'expliquer par l'acétalisation très rapide du benzaldéhyde dans les conditions de réaction. Une fois le

benzaldéhyde acétalisé, l'allylboronate ne pouvant réagir se transforme à son tour en acétal. En diminuant légèrement la température, la conversion est moins bonne mais le pourcentage d'alcool homoallylique augmente (Entrée 3). Une augmentation du temps de réaction n'améliore pas les résultats (Entrée 4). Diminuer la quantité de catalyseur permet de former exclusivement l'alcool homoallylique, la formation d'acétal est limitée (cela montre une nouvelle fois l'influence du catalyseur sur l'acidité du milieu réactionnel) mais la conversion s'en trouve diminuée (Entrée 5). L'ajout de plus d'aldéhyde permet de pallier au problème de concurrence de la réaction d'acétalisation. L'ajout de 2 équivalents (Entrée 6) puis de 3 équivalents (Entrée 7) permet de former de manière exclusive l'alcool homoallylique en mélange avec l'aldéhyde en excès sous forme d'acétal. Les conditions optimisées pour obtenir le meilleur rendement en produit d'allylboration sont donc un chauffage à 70 °C durant 45 minutes avec une puissance de 80 Watts et l'apport de 3 équivalents d'aldéhyde. On observe une diastéréosélectivité similaire à celle obtenue lors du chauffage conventionnel.

Dans les mêmes conditions, nous avons fait varier le catalyseur. Par rapport au rendement et à la diastéréosélectivité, le **G-II** reste le meilleur choix vis-à-vis de l'**HG-II** (56 %, ratio *Syn/Anti* : 55/45). Le **M71-SiPr** n'a pas été testé compte tenu des résultats précédents.

Une fois la méthode optimisée, nous avons fait varier les aldéhydes pour vérifier que la réaction est bien généralisable. Différents aldéhydes aromatiques ont également été testés avec succès. On observe que le rendement varie avec l'électrophilie de l'aldéhyde utilisé. Lorsque le noyau aromatique est substitué par un groupe électro-attracteur tel que NO₂, le rendement est meilleur comparé à une substitution avec un groupement électro-donneur. Il est à noter que l'encombrement stérique ne semble pas avoir d'effet sur la réaction puisque l'utilisation du *p*-nitro- (**28b**) et *m*-nitrobenzaldéhyde (**28h**) conduit à des rendements similaires. La réaction est également effective avec des aldéhydes α,β -insaturés et saturés. Dans tous les cas, on observe des diastéréosélectivités similaires en faveur du composé *Syn*. Ces nouvelles conditions apportent non seulement une amélioration cinétique mais également en terme de rendement puisque le composé **28b** est obtenu avec un rendement de 95 % alors que *via* la réaction « one-pot » thermique, le rendement était de 51 %. Le seul inconvénient de cette synthèse peut résider dans la purification difficile des produits. En effet l'excès aldéhyde est acétalisé dans le milieu et dans certains cas une déprotection au TBAF peut s'avérer nécessaire pour obtenir le produit pur (Schéma 63).

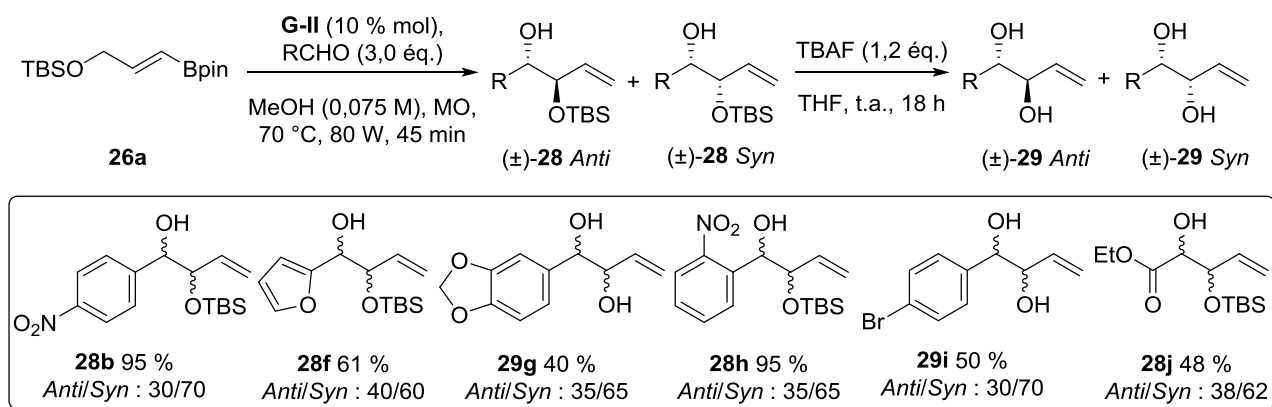


Schéma 63 : Séquence isomérisation/allylboration au micro-onde

Par analyse RMN du brut réactionnel, on observe selon la nature de l'aldéhyde utilisé plus ou moins de produit isomérisé qui n'a pas réagi sur l'aldéhyde. Par exemple dans le cas du *p*-nitrobenzaldéhyde, la réaction d'allylboration est complète alors qu'avec le pipéronal, il reste 23 % d'allylboronate dans le milieu réactionnel. Cette observation confirme que la réaction cinétiquement limitante est la réaction d'allylboration par rapport à la réaction d'isomérisation. Ce qui ne serait pas surprenant car la réaction d'allylboration n'est pas favorisée dans les solvants protiques tel que le méthanol.³⁶

Etant donné que les conditions de réaction en « one-pot » suffisent pour hydrolyser la liaison O–B dans le produit d'allylboration, nous avons décidé de tester un aldéhyde bi-fonctionnel qui pourrait conduire *via* une réaction supplémentaire sur la fonction alcool hydrolysée à un composé cyclique. Dans un premier temps, nous avons envisagé une réaction d'estérification. Pour ce faire, nous avons utilisé le méthyl-2-formylbenzoate dans les mêmes conditions que celles utilisées sous micro-onde (**G-II** (10 % mol), MeOH, 45 minutes). Nous avons ainsi observé la formation du produit cyclique **35** attendu en plus du produit d'allylboration linéaire **28k** dans un rapport 70/30 en faveur de la lactone. Malheureusement, ces deux composés ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice et sont obtenus avec un rendement de 45 % sous la forme d'un mélange (Schéma 64).

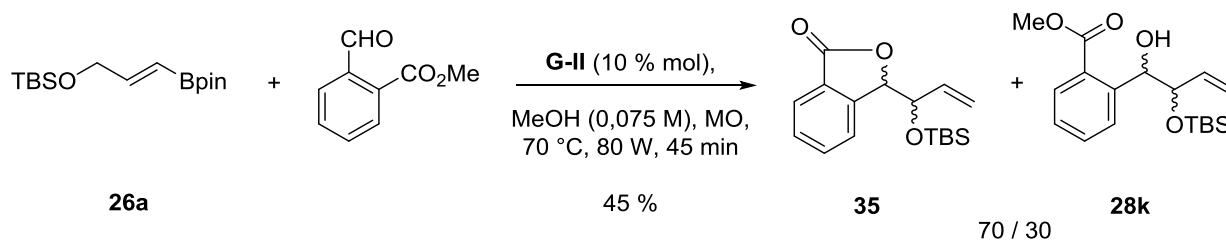


Schéma 64 : Tentative pour mettre au point une séquence isomérisation/allylboration/estérification

Il s'agit là d'une réaction « one-pot » incluant trois réactions : isomérisation, allylboration et estérification. Cette séquence n'est possible que parce que la liaison O–B est clivée dans le milieu réactionnel à cause de traces d'acide et peut ainsi donner lieu à la réaction de fermeture de cycle. Afin d'augmenter la proportion de lactone, nous avons effectué de nouveau la réaction mais cette fois-ci en chauffant au micro-onde durant 1h30 au lieu de 45 min. Malheureusement, cela n'a eu qu'un très faible effet sur la proportion entre les deux composés (légère augmentation en faveur de la lactone).

Dans le cas du composé **26b**, la réaction d'isomérisation sous micro-ondes durant 2 minutes ne conduit pas à une conversion complète. Il est nécessaire de chauffer 10 minutes à 70 °C. Dans ces conditions, l'allylboronate formé est composé d'un mélange de deux stéréoisomères *Z* et *E* en proportion 60/40 en faveur du *Z*. Compte tenu que le groupement méthoxy est moins encombrant que le *tert*-butyldiméthylsilyl, on aurait pu s'attendre à plus de composé *Z* par rapport au *E*. On observe dans le brut réactionnel également la formation de l'acétal de l'ordre de 11 % par rapport au produit isomérisé. Le milieu réactionnel est agité en présence de benzaldéhyde dans le THF à température ambiante. La réaction est très lente comparé à **27a** et il apparaît que le composé *E* réagit plus rapidement que le *Z* comme on pouvait le supposer. Après chauffage au reflux dans le toluène, le produit d'allylboration est obtenu avec un rendement de 42 % et une diastéréosélectivité de 65/35 en faveur du *Syn* (Schéma 65).

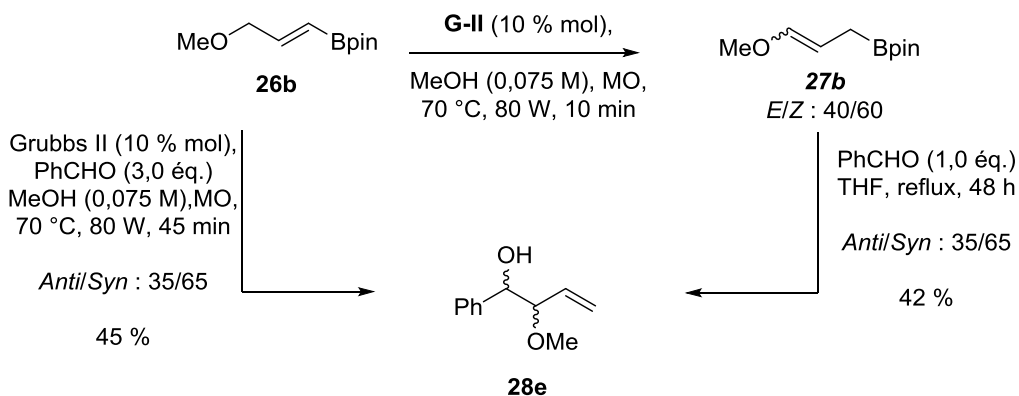


Schéma 65 : Réaction tandem avec le composé OMe

Si la réaction est effectuée en processus « one-pot », le produit attendu est obtenu avec un rendement de 45 % sous la forme de deux diastéréoisomères avec un mélange 35/65 en faveur du *Syn*. Mais cette fois-ci, la réaction ne dure que 45 minutes au lieu de plusieurs jours *via* deux étapes.

1.2.3 Réaction d'isomérisation dans le dichlorométhane avec un additif

1.2.3.1 Mise au point de la réaction d'isomérisation

Un autre procédé pour générer un hydrure de ruthénium à partir des réactifs de métathèse est de travailler dans le dichlorométhane en présence de vinyloxytriméthylsilane.³⁷ Le **G-II** s'est avéré inefficace contrairement au **M71-SiPr**. Après 20 heures au reflux, l'analyse du brut réactionnel indique que l'allylboronate est obtenu avec une excellente conversion en particulier dans le cas du dérivé OMe (Schéma 66). La stéréosélectivité est inversée dans ces conditions par rapport au procédé dans le méthanol puisque l'on obtient majoritairement l'isomère *E*. Bien que la stéréosélectivité reste modeste, on verra par la suite qu'il est possible d'améliorer celle de l'allylboration en travaillant en défaut d'aldéhyde.

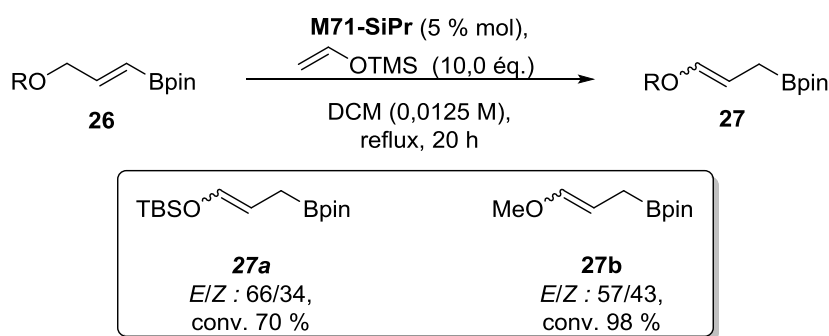


Schéma 66 : Réaction d'isomérisation dans le DCM

Entre le composé **27a** et **27b**, on observe une différence de stéréosélectivité non négligeable. Afin de vérifier que cette différence n'est pas due à un effet stérique du groupement protecteur, des substrats différemment protégés ont été préparés. Le groupement TBS est clivé en condition acide avec un rendement quantitatif. L'alcool **36** peut être alors protégé avec divers groupements dans des conditions réactionnelles classiques (Schéma 67).

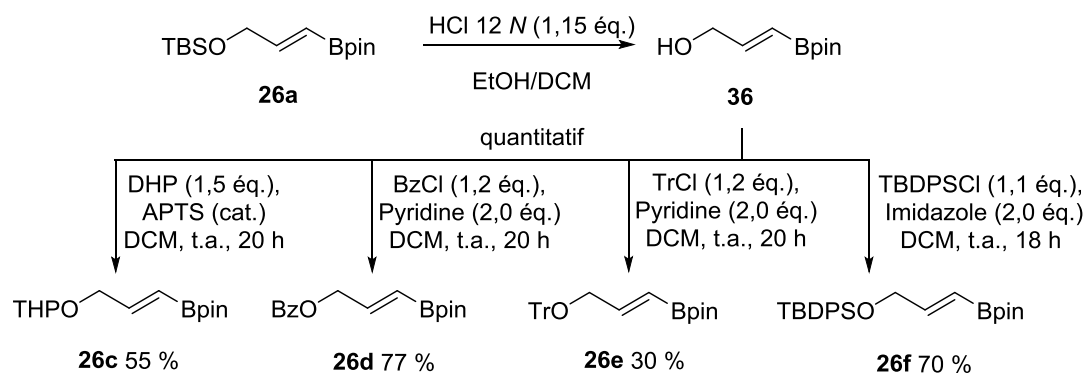


Schéma 67: Synthèse de différents substrats

Les différents substrats ont été testés dans les conditions précédemment décrites. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 12).

Entrée	R =	Conversion ^a	E/Z ^a	Entrée	R =	Conversion ^a	E/Z ^a
1	TBDPS	75 %	62/38	4	THP	-	-
2	Tr	43 %	65/35	5	TBS	70 %	66/34
3	Bz	14 %	60/40	6	Me	98 %	57/43

^a Déterminés par RMN ¹H

Tableau 12 : Réaction d'isomérisation avec le M71-SiPr

La première information que l'on peut déduire de ces résultats est que l'encombrement stérique du groupement protecteur n'a que peu d'effet sur la stéréosélectivité de la réaction (Entrées 1 et 5). Par contre, il semble que la conversion de la réaction est dépendante de cet effet stérique (Entrées 1, 2, 5, 6). En ce qui concerne le groupement THP, le produit d'isomérisation n'est pas observé dans le milieu réactionnel, probablement du à une dégradation du vinylboronate dans les conditions de réaction (Entrée 4). Le vinylboronate portant une fonction ester (Bz) s'isomérise avec une très faible conversion (Entrée 3). D'après la littérature, ce résultat pouvait être attendu étant donné que les vinyléthers sont décrits pour isomériser facilement avec les catalyseurs à base de ruthénium.³⁸

1.2.3.2 Mise au point de la séquence isomérisation/allylboration

La réaction tandem dans les conditions précédemment décrites en présence d'aldéhyde ne fonctionne pas. Nous avons donc opté pour une séquence réactionnelle constituée d'une isomérisation suivie d'une réaction d'allylboration. Le vinylboronate en solution dans le dichlorométhane est chauffé en présence de **M71-SiPr** pendant 20 heures. Après évaporation, l'aldéhyde est ajouté dans le THF. Comme précédemment, la déprotection avec du TBAF est parfois nécessaire pour déterminer un rendement (Schéma 68).

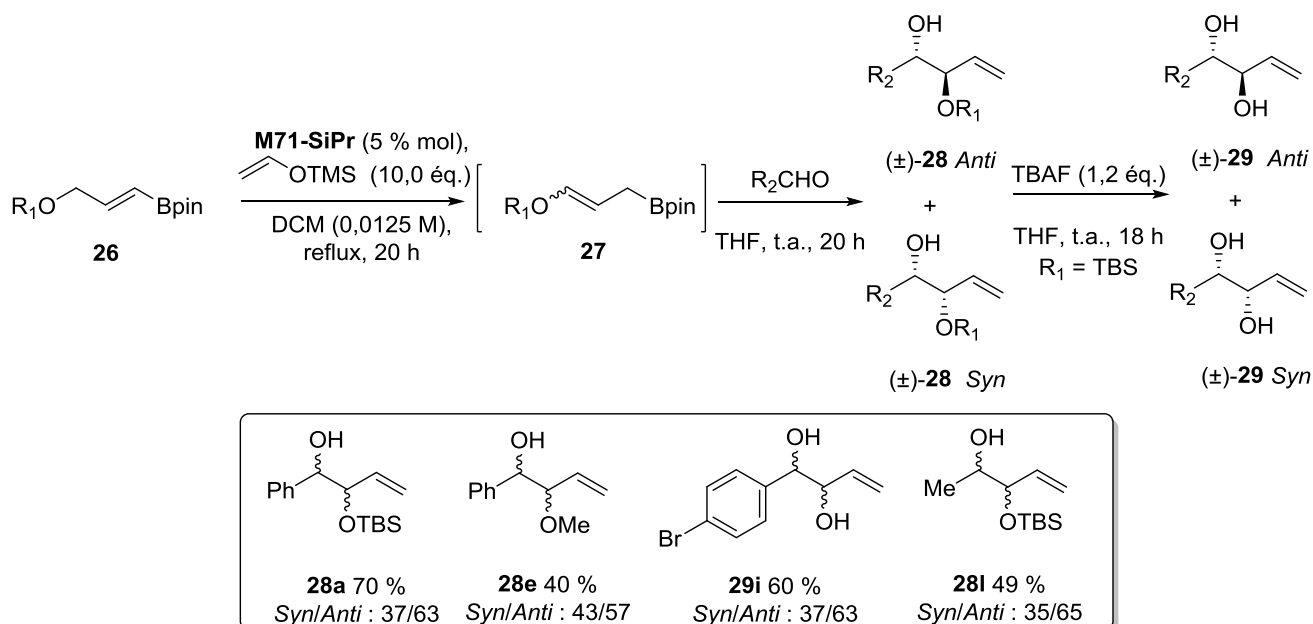


Schéma 68 : Généralisation de la séquence isomérisation/allylboration dans le DCM avec un additif

Etant donné que l'isomère *E* est obtenu majoritairement lors de la réaction d'isomérisation avec ce système catalytique, le diastéreoisomère majoritaire est l'*Anti*. La diastéréosélectivité est modeste et peut-être améliorée en travaillant en défaut d'aldéhyde (Schéma 69).

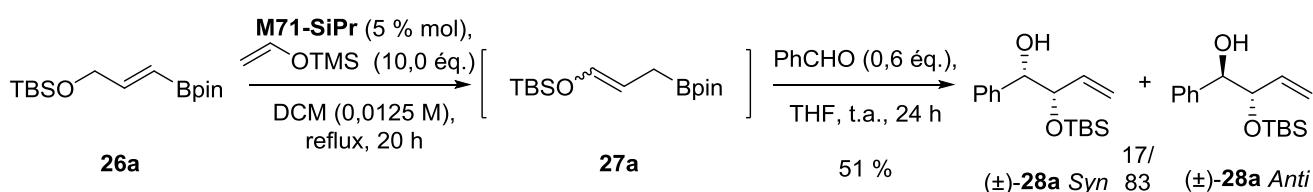


Schéma 69 : Contrôle cinétique

Après 48 heures de réaction à température ambiante, le produit obtenu est enrichi en composé *Anti* comparé au résultat où l'on utilise un excès d'aldéhyde. Ce résultat s'explique par une différence de réactivité entre l'isomère *E* et *Z*. L'allylboronate de configuration *E* réagit plus vite que le *Z*. Cette différence a déjà été pointée du doigt dans la littérature.³⁹ Nous avons émis l'hypothèse que cette différence de réactivité pourrait être exacerbée par effet stérique. Ceci s'est vérifié lorsque nous avons utilisé les substrats OTBDPS et OTr. Dans ces cas précis, l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'aldéhyde conduit à la formation quasi-sélective de l'isomère *Anti*. Dans le cas où $R = \text{Tr}$, l'isomère *Z* ne réagit pas à température ambiante. Un chauffage au reflux du toluène pendant 48 heures est nécessaire pour voir la formation de l'alcool homoallylique *Syn* (Schéma 70).

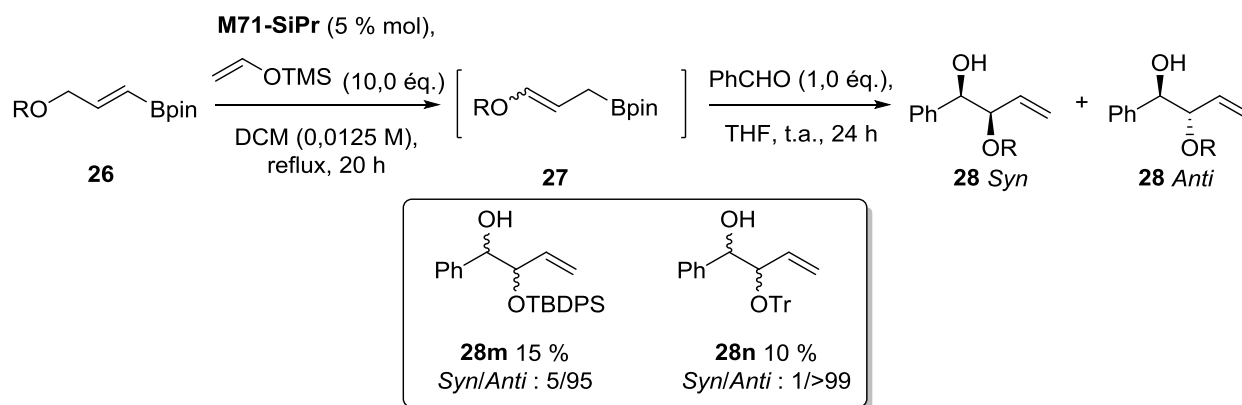


Schéma 70 : Différence de réactivité par effet stérique

La différence de réactivité est telle qu'il n'est plus nécessaire d'utiliser un défaut d'aldéhyde. De plus pour que l'isomère *Z* réagisse, il est nécessaire de chauffer le milieu réactionnel (la réaction peut également s'effectuer à température ambiante mais est plus lente). La contre partie de cette amélioration de la diastéréosélectivité est la diminution du rendement.

Il nous a semblé intéressant de poursuivre dans cette voie mais cette fois ci en encombrant l'atome de bore avec une copule chirale qui offrirait plus de gêne stérique que le simple pinacol. De la même manière, on peut imaginer faire une allylboration asymétrique. Les esters **26g** et **26h** ont été synthétisés avec des rendements satisfaisants par transestérification à partir de **26a** (Schéma 71).

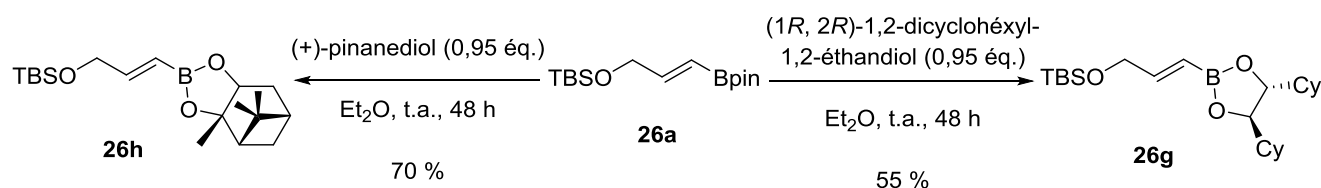
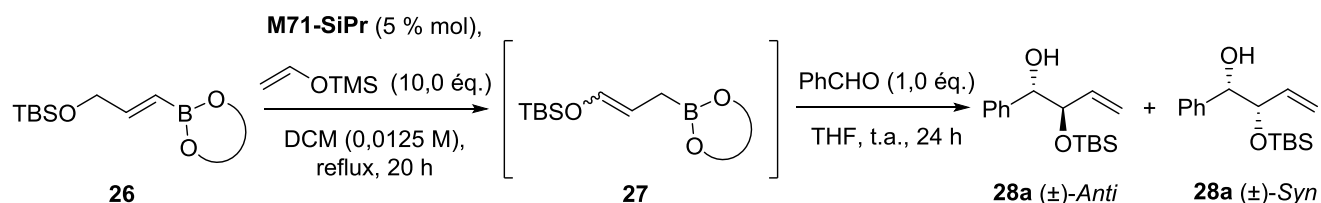


Schéma 71 : Synthèse de vinylboronates portant une copule plus encombrée

On a ensuite évalué ces deux nouveaux boronates dans la séquence isomérisation/allylboration. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 13).



Entrée	26	Conversion ^a	27 <i>E/Z</i> ^a	Rendement ^b	Syn/Anti ^a	ee (%) ^c
1	26g	82 %	75/25	45 %	5/95	6
2	26h	94 %	71/29	42 %	10/90	7,5

^a Déterminés par RMN ¹H ^b Rendements isolés après purification sur gel de silice ^c ee déterminés par GC chirale

Tableau 13 : Etude de la réactivité des alkényles boronates γ -oxygénés portant une copule plus encombrée

Comme attendu les diastéréosélectivités sont bonnes avec des rendements moyens. Par contre, que ce soit avec le pinanediol ou le dicyclohexyléthane diol, les excès énantiomériques mesurés par GC chirale sont très faibles. Au vue de ces résultats, nous n'avons pas persévéré dans cette voie. D'après la littérature, un dérivé du tartrate sur l'atome de bore pourrait conduire à une meilleure énantiosélectivité lors de la réaction d'allylboration mais ces dérivés sont très sensibles en conditions acides et risquent d'être incompatibles avec nos conditions de réaction d'isomérisation.

2 Application à la synthèse de nouveaux composés aromatiques

La construction de cycles aromatiques (benzènes ou encore naphthalènes) à reçu beaucoup d'intérêt de la part des chimistes organiciens.⁴⁰⁻⁴⁴ Ces molécules trouvent des applications en catalyse (dérivés bi-naphtyles) ainsi qu'en médecine pour ne citer que deux exemples. En effet, de nombreuses molécules naturelles bioactives possèdent ce genre de fonctionnalités (Figure 23).

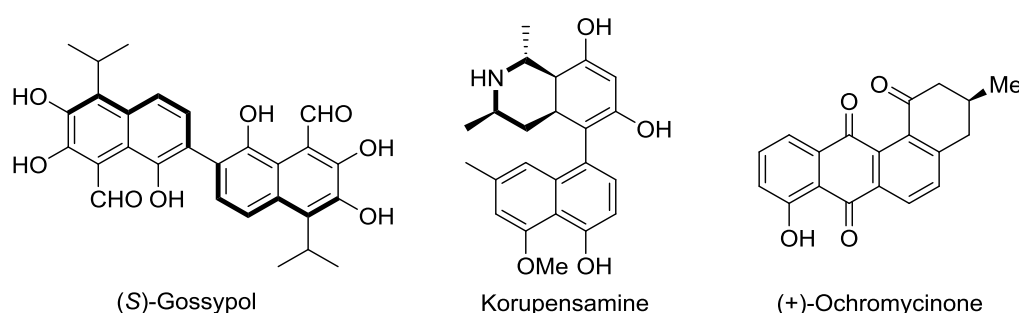


Figure 23 : Quelques exemples de molécules bioactives avec un groupement naphtalène

L'une des applications de nos réactions tandems pourrait être l'accès aux dérivés aromatiques. Pour ce faire, le composé d'allylboration devra posséder une double liaison en bonne position pour effectuer une réaction de métathèse par fermeture du cycle qui pourra être suivie d'une déshydratation ou d'une oxydation. Cette méthodologie a déjà été rapportée dans la littérature par le groupe d'Imamoto.⁴⁵ Deux synthèses ont été imaginées à partir du 1-bromobenzaldéhyde. Une réaction de Suzuki permettrait d'introduire le groupement vinyle sur le cycle aromatique. L'étape suivante est la séquence isomérisation/allylboration que nous avons mis au point précédemment. A ce stade, deux routes seraient possibles ; la première requerrait une RCM suivie d'une déshydratation. La seconde nécessiterait une étape d'oxydation pour donner après ré-aromatisation, le dérivé phénolique (Schéma 72).

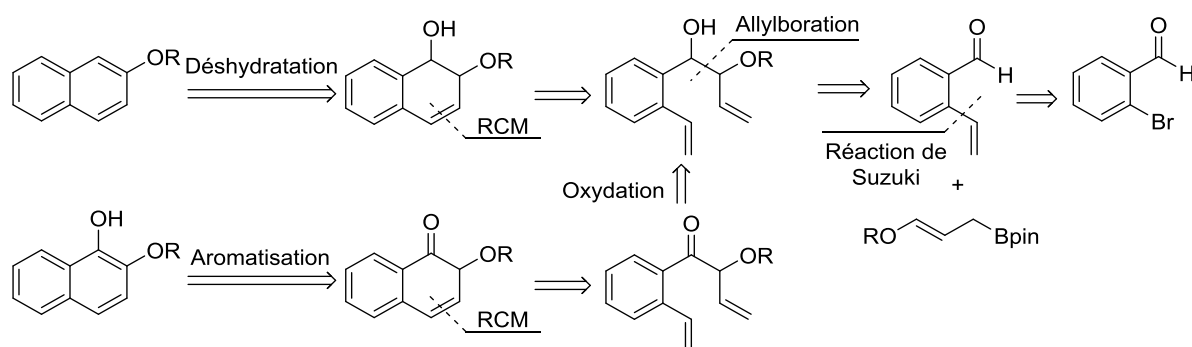


Schéma 72 : Analyse rétro synthétique de deux dérivés du naphtalène

2.1 Synthèse de l'alcool homoallylique

La synthèse de l'aldéhyde aromatique substitué en *ortho* par un groupe vinyle a été mise œuvre *via* un couplage de Suzuki-Miyaura.⁴⁶ La réaction entre le composé aromatique portant un atome de brome et le potassium trifluoroborate en présence de 5 % molaire de Pd(OAc)₂ comme précatalyseur, de triphenylphosphine comme ligand et de Cs₂CO₃ comme base dans un mélange THF/H₂O conduit au produit attendu avec un rendement de 43 % après purification. Dans ces conditions, la conversion n'est pas totale et la séparation entre le dérivé bromé et le dérivé vinylique s'est avérée difficile. Une synthèse optimisée de l'aldéhyde a été mise au point au laboratoire à partir de PdCl₂(dppf), d'Et₃N et de potassium trifluoroborate dans l'isopropanol. Le rendement en produit **37a** après purification est alors de 76 %. Ce même protocole nous a permis de synthétiser **37b** avec un rendement de 78 %. Ces deux aldéhydes ont été utilisés dans des conditions « one-pot » isomérisation/allylboration sous micro-ondes en utilisant le vinylboronate **26a**. De manière surprenante après 45 minutes à 70 °C, aucune réaction n'est observée. (Schéma 73).

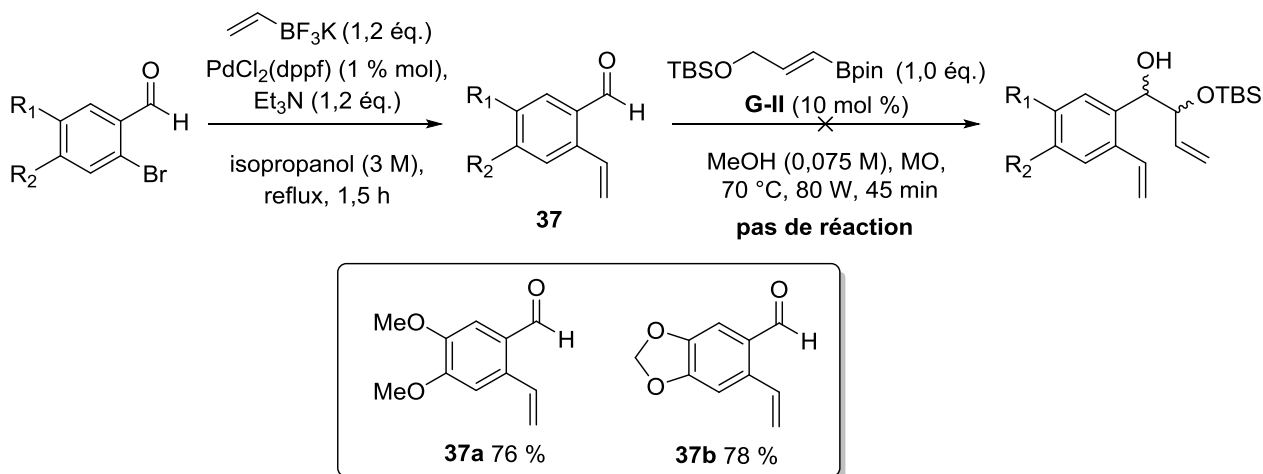


Schéma 73 : Réaction de Suzuki-Miyaura suivie d'une première tentative d'isomérisation/allylboration

Cette absence de réaction pourrait être expliquée par l'addition rapide de l'hydrure de ruthénium sur la double liaison terminale pour conduire à la formation d'un intermédiaire stabilisé par une chélation entre l'atome de ruthénium et la fonction aldéhyde. Ce type de séquestration de l'hydrure de ruthénium a déjà été rapporté dans la littérature (Schéma 74).⁴⁷

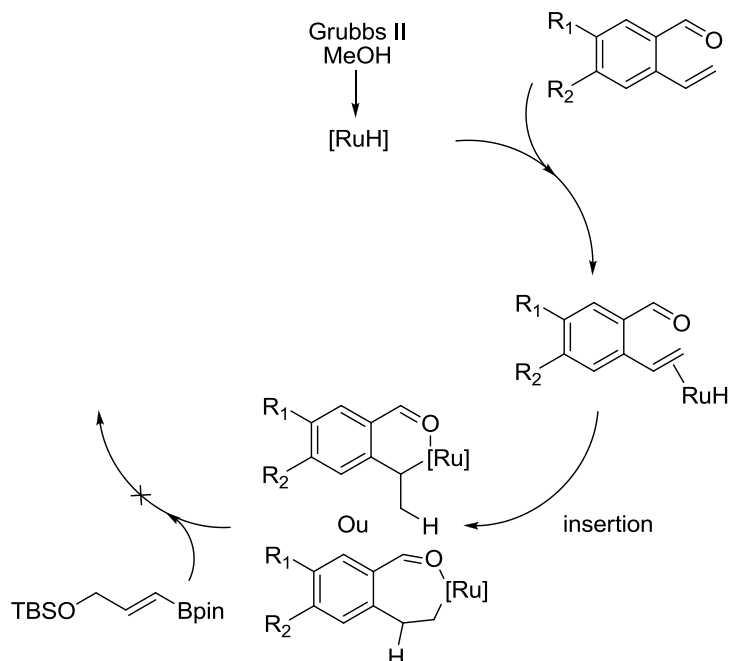


Schéma 74 : Mécanisme proposé pour la séquestration du ruthénium

Cette hypothèse pourrait être confirmée en vérifiant que la réaction « one-pot » peut fonctionner avec un aldéhyde aromatique portant cette fois-ci un groupement vinylique en position *para*. L'aldéhyde a été synthétisé à partir du dérivé bromé dans les mêmes conditions que précédemment. Le rendement obtenu est de 97 %. Nous avons été agréablement surpris d'observer que la réaction « one-pot » avec cet aldéhyde conduit à nouveau au produit d'allylboration attendu avec un rendement de 40 % et un rapport 57/43 en faveur de l'isomère *Syn*. Ce résultat montre que l'hypothèse avancée précédemment peut donc être retenue pour expliquer l'absence de réaction avec les dérivés possédant un groupement vinylique en position *ortho* (Schéma 75).

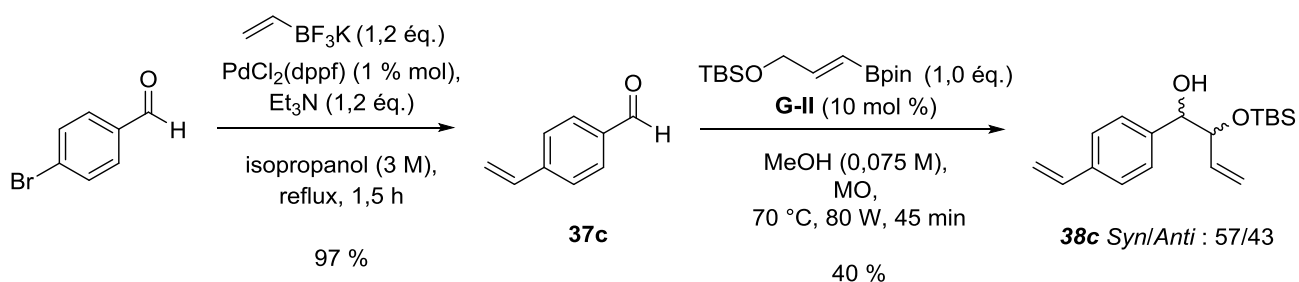


Schéma 75 : Réaction tandem avec un aldéhyde portant une double liaison en *para*

Nous avons donc utilisé les aldéhydes possédant le groupe vinyle en *ortho* dans un procédé en deux étapes. On effectue la réaction d'isomérisation sous micro-onde en 2 minutes, puis l'allylboronate **27a** est mis à réagir avec l'aldéhyde au reflux du dichlorométhane durant 24 heures. L'alcool homoallylique **38a** est obtenu avec un rendement de 62 % sur deux étapes. Le ratio des deux diastéréoisomères est toujours en faveur du composé *Syn* (73/27). Ce même protocole permet de synthétiser les composés **38aa** et **38ba** avec des rendements de 37 % et 33 % respectivement (Schéma 76).

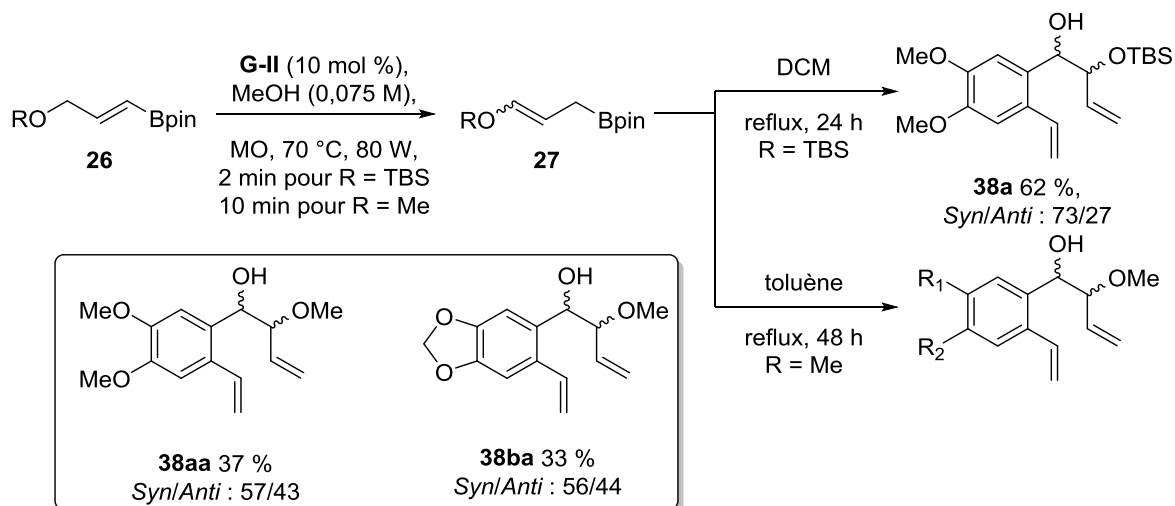


Schéma 76 : Synthèse des alcools homoallyliques

2.2 Synthèse des composés aromatiques

Le mélange des diastéréoisomères **38a** est soumis à une réaction de métathèse cyclisante dans le toluène à 80 °C en utilisant le **G-II**. Après une heure, la réaction est terminée et l'on rajoute dans le milieu à température ambiante une quantité catalytique d'acide paratoluène sulfonique. Après 4 heures d'agitation, on observe en CCM la formation de deux produits avec un ratio de 67/23 et la disparition du réactif. Une purification sur gel de silice a permis d'isoler et d'identifier les deux composés. Le produit majoritaire résulte d'une simple déshydratation de la fonction hydroxyle en α du phényle. Ce dernier est isolé avec un rendement de 49 %. L'autre composé résulte d'une désilylation suivie d'une déshydratation et est isolé avec un rendement de 27 % (Schéma 77).

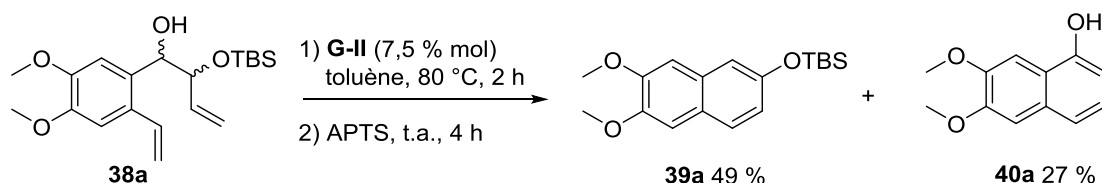


Schéma 77 : Synthèse de naphtol

Les produits d'allylboration **38aa** et **38ba** conduisent aux naphthalènes correspondants avec des rendements acceptables (Schéma 78).

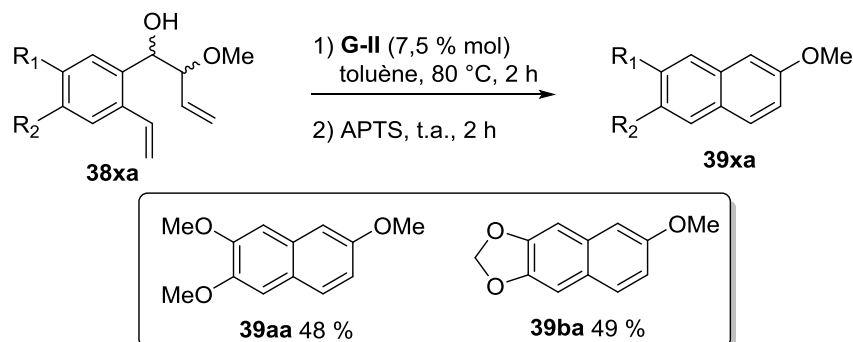


Schéma 78 : Synthèse de naphthalènes

Pour la deuxième voie de synthèse envisagée, les alcools allyliques **38aa** et **38ba** ont subi une réaction d'oxydation en présence de DMP et de pyridine pour obtenir leurs cétones correspondantes avec des rendements moyens de 51 et 54 %. L'étape suivante est une RCM avec l'**HG-II** dans le toluène. Dans le cas de où $R_1 = R_2 = \text{OMe}$, un mélange complexe de produit est obtenu qui n'a pas permis d'obtenir le produit désiré. Pour $R_1 = R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$, la réaction est terminée en 2 heures. Le naphthalénone **42b** est obtenu avec un rendement de 49 % (Schéma 79).

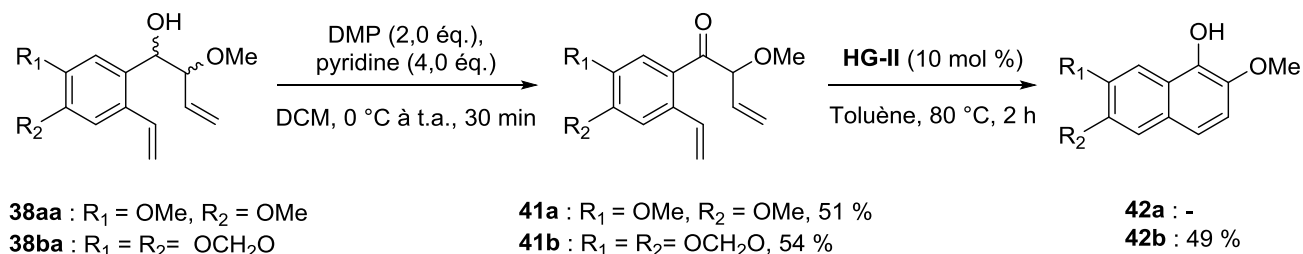


Schéma 79 : Synthèse de naphtol par oxydation/RCM/tautomérisation

3 Vers une séquence métathèse/isomérisation/allylboration

3.1 Rappel bibliographique

Un des intérêts d'utiliser les réactifs de métathèse pour effectuer la réaction d'isomérisation, est que l'on pourrait envisager que ces mêmes catalyseurs permettent la synthèse des vinylboronates correspondants. A notre connaissance, les substrats que l'on a étudié non pas été décrits en utilisant une telle approche synthétique. Le substrat de structure la plus proche obtenu *via* une réaction de métathèse a été décrit par l'équipe de Grubbs en 2003 (Schéma 80).⁴⁸

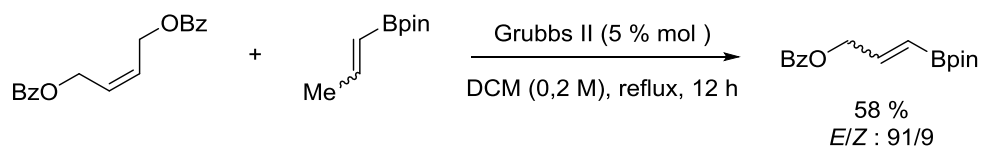


Schéma 80 : Exemple de métathèse croisée de vinylboronate

3.2 Nos résultats

Nous nous sommes inspirés des conditions mises au point par l'équipe de Grubbs. Ces derniers préfèrent utiliser le vinylboronate substitué pour un groupement méthyle pour des raisons de facilité de synthèse et de stockage. Toutefois, la synthèse du vinyle pinacolboronate **44** a été mise au point au laboratoire. L'ajout de chlorure de vinyle magnésium à une solution de $\text{B}(\text{OMe})_3$ fraîchement distillé dans THF donne le vinyle boronate de méthyle qui est immédiatement mis en réaction avec du *n*-butanol. Après distillation, le boronate de butyle **43** est isolé avec un rendement de 55 %. Une dernière étape de trans-estérification avec le pinacol permet d'isoler après chromatographie sur gel de silice le vinyle boronate de pinacol **44** avec un rendement satisfaisant (Schéma 81).

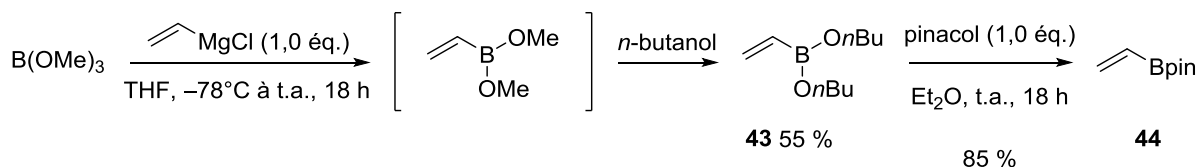


Schéma 81 : Synthèse du vinyle boronate de pinacol

Le diol protégé **45** avec le vinylboronate **44** et le **M71-SiPr** sont chauffés dans le toluène à reflux pendant 20 heures. L'analyse RMN du brut réactionnel ne montre aucune trace du produit de métathèse attendu mais majoritairement un nouveau composé qui se trouve être le diol protégé de départ isomérisé et très minoritairement un composé qui pourrait être l'allylboronate. Afin de vérifier ce résultat, nous avons refait la manipulation en présence de benzaldéhyde. De façon surprenante, le produit d'allylboration se forme en faible quantité avec un rendement de 10 % après purification. Par ailleurs, la sélectivité demeure moyenne. L'autre produit formé résulte d'une isomérisation du diol silylé (Schéma 82).

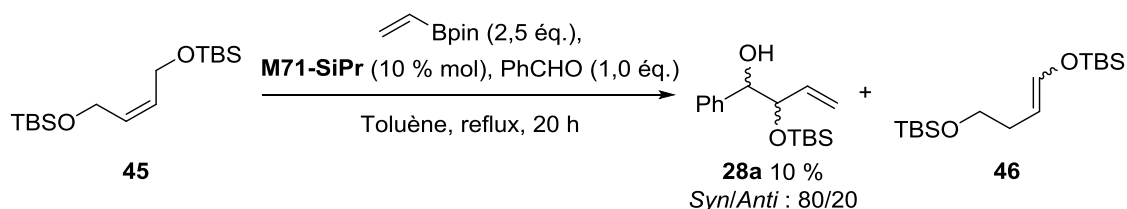


Schéma 82 : Métathèse/isomérisation/allylboration « one-pot »

L'utilisation de **G-II** a également été tentée et donne des résultats similaires avec toutefois une sélectivité moindre de 65/35 toujours en faveur de l'isomère *Syn*. Il faut aussi noter qu'un chauffage plus doux (dans le toluène ou au reflux du DCM) ne donne pas de meilleurs résultats quelque soit le catalyseur utilisé. Nous avons également essayé de changer de partenaire pour la métathèse croisée mais cela n'a pas donné de résultats concluants (Figure 24).

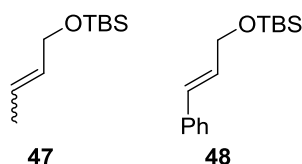


Figure 24 : Autres partenaires essayés pour la métathèse croisée

Ce résultat est d'autant plus surprenant que nous ne sommes pas dans des conditions susceptibles de favoriser la formation d'hydrure de ruthénium. Il apparaît qu'il peut y avoir une compétition entre la réaction de métathèse et la réaction d'isomérisation. Afin de favoriser la première des deux réactions, il nous a semblé judicieux d'imaginer une réaction de métathèse cyclisante plutôt que croisée. Certains exemples décrits dans la littérature montrent qu'il est possible d'effectuer la réaction de métathèse cyclisante à température ambiante.⁴⁹

3.3 Synthèses des vinylboronates cycliques

3.3.1 Rappel bibliographique

En 1998, Renaud *et al.* publient la synthèse d'alkényles boronates portant un oxygène dans le cycle. Ils sont parvenus à faire la métathèse cyclisante sur divers substrats pour former des cycles de 5 à 7 chaînons (Schéma 83).⁵⁰

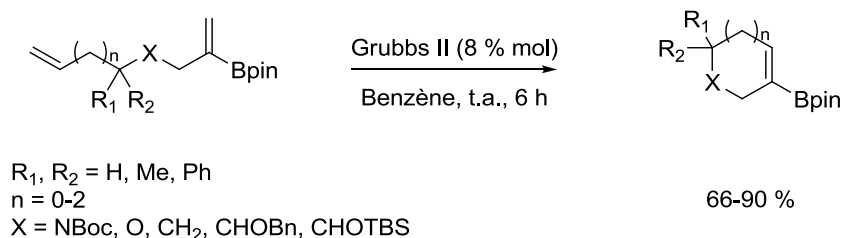


Schéma 83 : Métathèses cyclisantes de vinylboronates

Pour ce faire différents substrats ont été synthétisés pour étudier cette séquence adaptée à des vinylboronates cycliques.

3.3.2 Nos résultats

Pour réaliser cette étude, trois exemples ont été synthétisés. Le substrat le plus simple sans groupement fonctionnel en α de l'éther est préparé par simple alkylation du 3-bromo-3-butèn-1-ol par du bromure d'allyle en présence de NaH. **50a** est isolé avec un rendement satisfaisant de 80 %. Ce composé étant volatile, il n'est pas facile d'utilisation (Schéma 84).

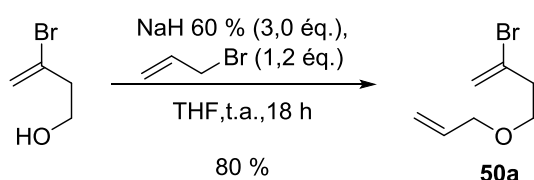


Schéma 84 : Synthèse du substrat non fonctionnalisé

Pour la synthèse du substrat comportant un substituant en α de l'éther, une réaction de Barbier permettrait d'obtenir l'alcool homoallylique à partir du dérivé di-bromé commercial et d'un aldéhyde. L'étape suivante serait une alkylation de l'alcool en présence d'une base. L'échange brome-bore et une RCM conduiraient enfin au produit cyclique désiré (Schéma 85).

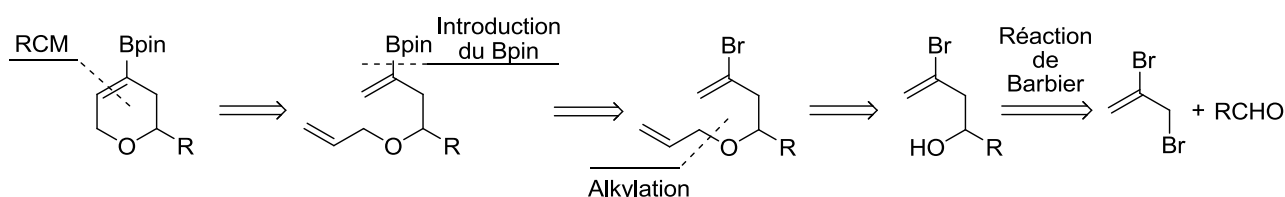


Schéma 85 : Analyse rétro-synthétique de la synthèse du vinylboronate

La réaction entre le 2,3-dibromopropène et un aldéhyde en présence de poudre d'étain dans un mélange THF/H₂O avec HBr en quantité catalytique permet de synthétiser deux alcools homoallyliques **49b** et **49c** avec des rendements excellents. L'un avec un groupement aromatique, l'autre avec un groupement aliphatique (Schéma 86).⁵¹

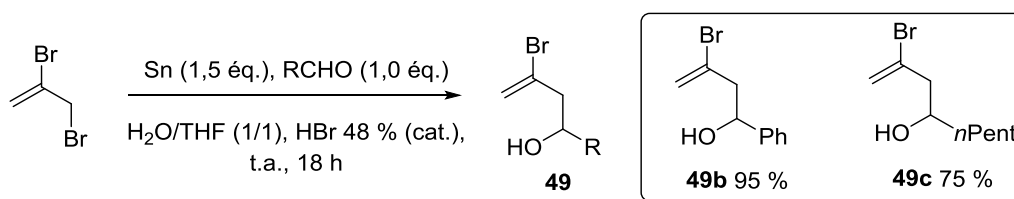


Schéma 86 : Synthèse des alcools homoallyliques de départ

Les alkylations des alcools homoallyliques obtenues sont ensuite effectuées dans des conditions classiques avec de l'hydruure de sodium et du bromure d'allyle dans le THF. La réaction nécessite un chauffage à reflux. Dans ces conditions, nous avons été surpris d'observer la formation de produits de déhalogénéation, composés non séparables des produits désirés (Schéma 87).

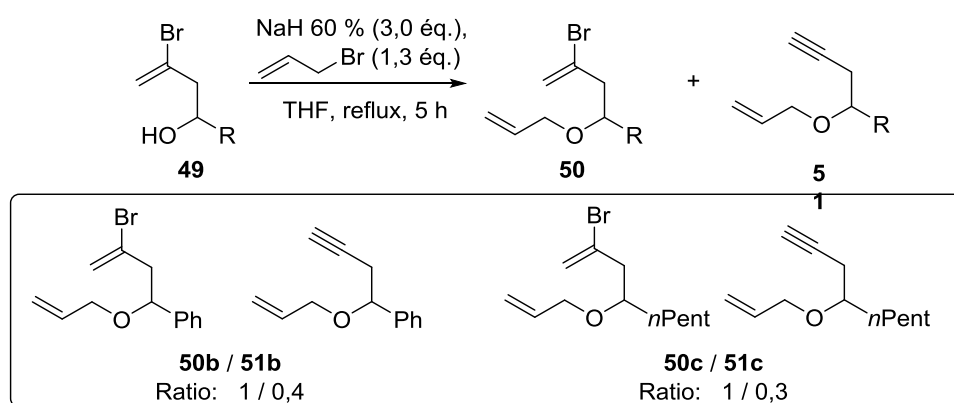


Schéma 87 : Alkylation infructueuse en milieu basique

Nous avons contourné ce problème en réalisant l'alkylation en présence d'Ag₂O et de bromure d'allyle pour obtenir **50b** et **50c**. Par ce biais, le produit désiré est obtenu sans formation de produit secondaire mais avec une conversion modérée. Cette réaction souffre cependant de problème de reproductibilité et est en plus dépendante du fournisseur d'Ag₂O. Les rendements sont aléatoires et sont généralement compris entre 40 et 60 % (Schéma 88).

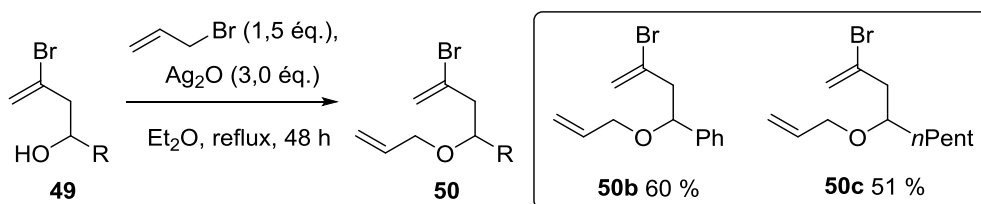
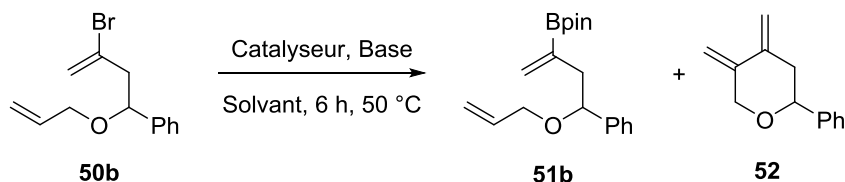


Schéma 88 : Alkylation avec Ag₂O

La dernière étape est l'introduction de l'ester boronique sur la molécule. Deux stratégies sont possibles, la réaction de couplage ou la réaction de borylation.

La réaction de couplage réalisée à l'aide de B_2pin_2 en présence d'un catalyseur au palladium s'est avérée plus difficile que prévu. En effet, une réaction de Heck intramoléculaire est une réaction concurrente qui semble être favorisée sur nos substrats.⁵² Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 14).



Entrée	Catalyseur	Base	Solvant	Conversion ^a	Ratio 51b/52 ^a
1	$PdCl_2(dppf)$	AcOK	DMSO	100	0/1
2	$PdCl_2(dppf)$	AcOK	DMF	0	-
3	$PdCl_2(PPh_3)_2 \cdot 2PPh_3$	PhOK	Toluène	70	0,3/1

^a Déterminés par RMN 1H

Tableau 14 : Mise au point de l'introduction du bore par couplage pallado-catalysé

Quand le $PdCl_2(dppf)$ est utilisé dans le DMSO en présence de AcOK, le produit résultant d'une réaction de Heck intramoléculaire est formé exclusivement (Entrée 1). Cette réaction est d'ailleurs très dépendante du solvant utilisé, en effet avec du DMF dans les mêmes conditions, aucune conversion n'est observée (Entrée 2). Avec du $PdCl_2(PPh_3)_2 \cdot 2PPh_3$ et du PhOK dans le toluène, un mélange de produits est observé mais toujours au profit de la formation du produit de résultant de la réaction de Heck intramoléculaire (Entrée 3).

Nous avons ensuite envisagé d'introduire l'ester boronique avant la réaction d'alkylation par du bromure d'allyle. La protection de l'alcool homoallylique **49b** précédemment obtenu par un groupement TBS est réalisée de manière quantitative. Nous avons alors procédé au couplage à l'aide du réactif B_2pin_2 dans les conditions mises au point précédemment qui permet d'isoler le vinylboronate **54** avec un rendement satisfaisant (Schéma 89).

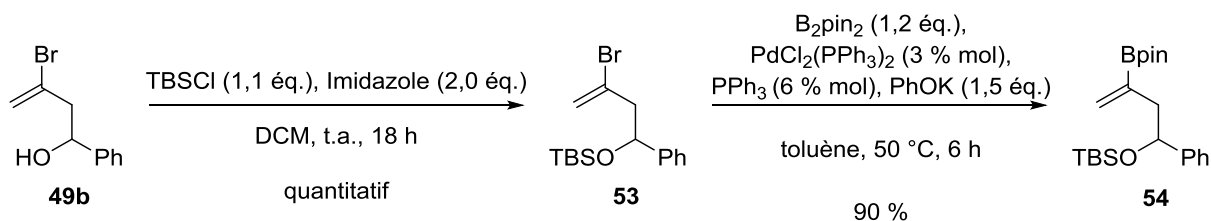


Schéma 89 : Insertion de l'ester boronique sur l'alcool homoallylique protégé

La déprotection avec du TBAF est ensuite réalisée pour redonner l'alcool libre avec une excellente conversion. Cependant l'alcool **55** se trouve être très instable sur silice. En effet, le produit isolé après colonne chromatographique sur gel de silice est l'alcool homoallylique où la liaison C–B a été clivée. Le produit de déprotection est donc engagé dans la réaction d'alkylation sans purification

supplémentaire. Cette fois, nous avons été surpris de n'observer aucune réaction d'alkylation dans des conditions classiques de réaction (NaH ou avec Ag₂O). En fin de réaction, l'alcool **55** et l'alcool homoallylique qui doit provenir d'une réaction de déborylation sont retrouvés (Schéma 90).

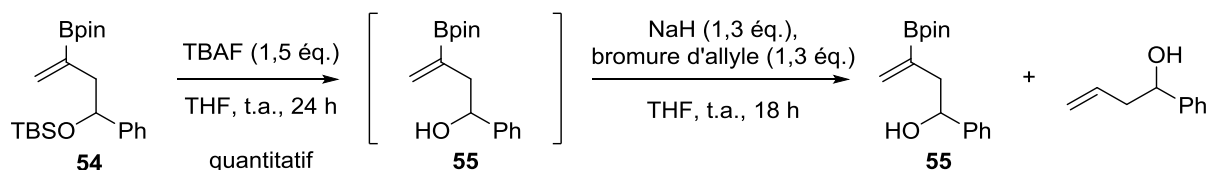


Schéma 90 : Alkylation infructueuse après déprotection

Nous avons alors émis l'hypothèse que ce résultat provenait certainement d'une coordination entre l'ester boronique et l'alcool déprotonné. En effet, sur la RMN du bore de l'alcool homoallylique **55**, on observe deux signaux caractéristiques, l'un d'un boronate libre (29,83 ppm), l'autre d'un boronate complexé (20,64 ppm). On peut donc envisager qu'en présence d'une base, la formation du boronate complexé sera favorisée accélérant ainsi le processus de déborylation (Figure 25).⁵³

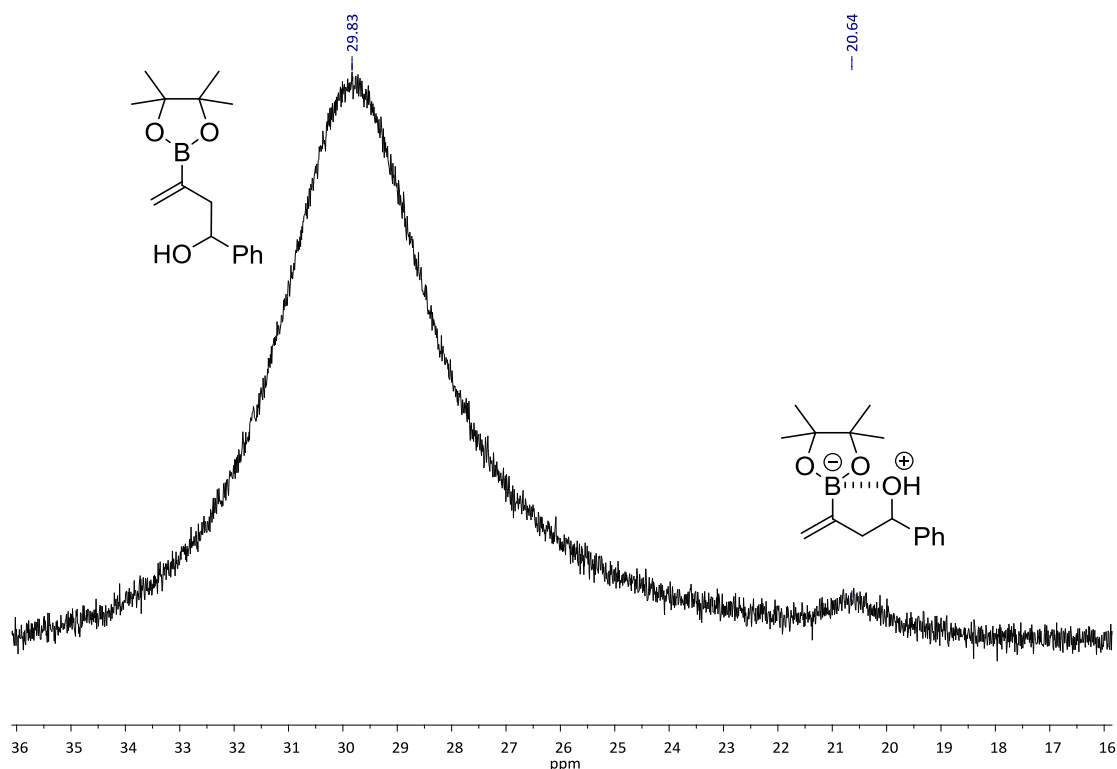


Figure 25 : RMN ¹¹B de **55**

Nous avons donc envisagé d'introduire l'ester boronique *via* une réaction d'échange halogène métal suivie d'une réaction de borylation.

Le traitement des éthers **50** par du *t*BuLi suivie d'un ajout de 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetraméthyl-1,3,2-dioxaborolane **56** permet d'isoler avec des rendements très satisfaisants les vinylboronates **51**. La RCM pour donner les vinylboronates cycliques **57** se déroule très facilement à température ambiante dans le dichlorométhane en 8 heures avec du **G-II** ou en 2 heures avec du **M71-SiPr**. Les rendements obtenus sont excellents (Schéma 91).

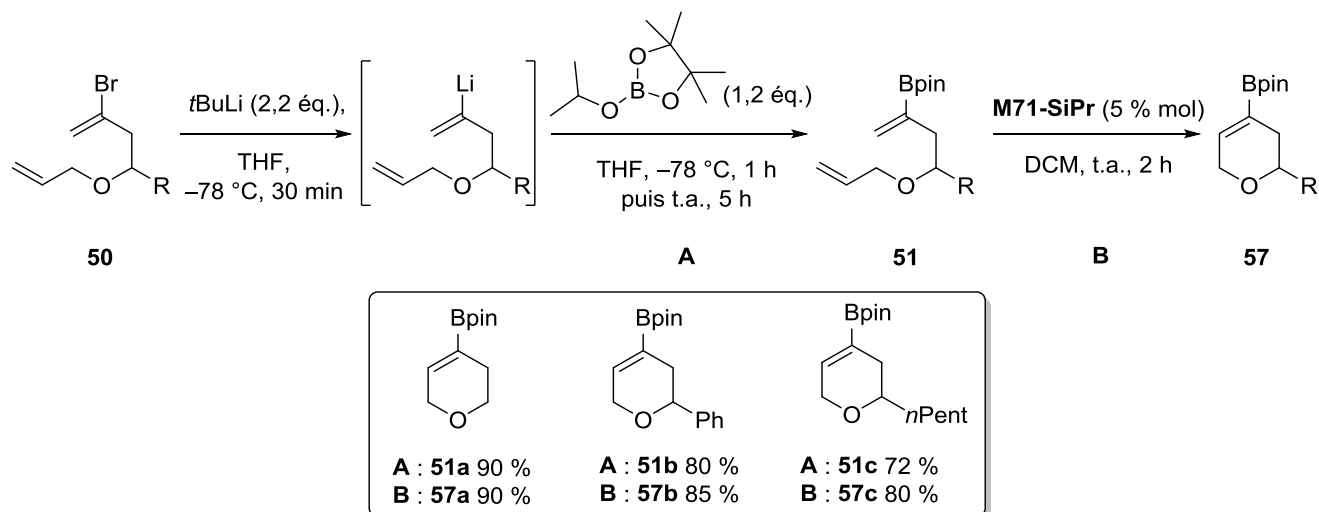
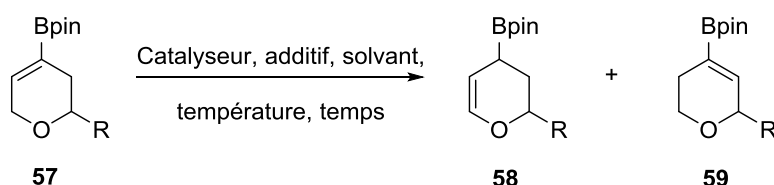


Schéma 91 : Introduction de l'ester boronique par transmétallation suivie d'une RCM

La réaction d'isomérisation a ensuite été étudiée avec les nombreuses méthodes décrites précédemment. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau ci-après (Tableau 15).



Entrée	57	Catalyseur	Additif	Solvant	°C	Temps	Conversion ^a
1	57b	G-II (10 % mol)	-	MeOH	70 °C (MO)	45 min	0
2	57b	M71-SiPr (5 % mol)	Vinyloxy triméthylsilane	DCM	45 °C	20 h	0
3	57b	M71-SiPr (10% mol)	-	MeOH	45 °C	20 h	35 en 59
4	57b	[Ir(COD)(PPh ₂ Me) ₂]PF ₆ (5 %mol)	H ₂	THF	t.a.	2 h	17 en 59
5	57c	M71-SiPr (10% mol)	-	MeOH	45 °C	20 h	-

^a Déterminés par RMN ¹H

Tableau 15 : Mise au point de la réaction d'isomérisation d'alkényles boronates cycliques

De manière générale, les résultats sont très décevants. Sous micro-ondes dans le méthanol, on n'observe aucune réaction avec le **G-II** (Entrée 1). L'utilisation du **M71-SiPr** est effective dans le méthanol par chauffage classique. Malheureusement, le produit formé n'est pas le produit désiré mais un régioisomère que l'on attribue à l'isomérisation de la double liaison en β du phényle (Entrée 3). Lorsque le groupement R est aliphatique, dans les mêmes conditions on observe aucune réaction mais plutôt des dégradations de produits (Entrée 5). Avec un catalyseur à l'iridium décrit dans la littérature, le produit formé est identique à celui formé avec le **M71-SiPr** mais avec une conversion moins bonne (Entrée 4).

4 Conclusion et perspectives

Au cours de ce chapitre, nous avons réussi à mettre au point une réaction d'isomérisation efficace d'alkényles boronates γ fonctionnalisés avec des catalyseurs de métathèse. Nous avons entre autre, mis au point une séquence isomérisation/allylboration « one-pot » sous micro-ondes et montré l'intérêt de notre stratégie. Cependant, nous nous sommes heurtés à certain écueils. La sélectivité modérée de la réaction d'isomérisation et l'impossibilité de réaliser la réaction avec d'autres substrats, tels que des alkénylboronates tri-substitués, et les vinylboronates fonctionnalisés en γ par un groupement azoté (Figure 26). Les résultats obtenus pour ces derniers ne sont pas rapportés dans ce manuscrit.

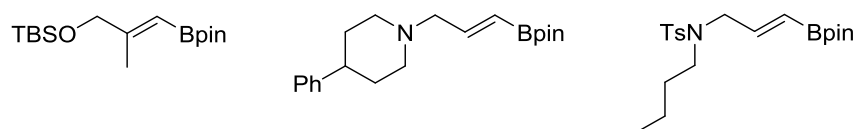


Figure 26 : Autres vinylboronates utilisés lors de cette étude

Relativement peu de temps a été accordé à la séquence métathèse/isomérisation/allylboration, il serait intéressant de faire une étude plus approfondie en faisant notamment varier le catalyseur ou en ajoutant un inhibiteur d'isomérisation. En empêchant la migration de l'oléfine du substrat de départ, il pourrait être possible de développer une métathèse croisée efficace pour synthétiser ces alkényles boronates sans nécessairement utiliser une réaction d'hydroboration.

Il a été rapporté dans la littérature que l'isomérisation d'allylbenzène en vinylbenzène se fait avec une excellente sélectivité à l'avantage de l'isomère *E*.²⁰ Dans le chapitre suivant, nous nous sommes penchés sur l'isomérisation d'alkényles boronates aromatiques dans le but de diversifier notre séquence réactionnelle.

Bibliographie pour le Chapitre 2 :

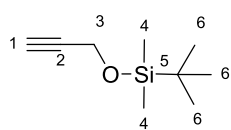
- (1) Favre, E.; Gaudemar, M. C. *C R Seances Acad Sci Ser C* **1966**, 1543.
- (2) Hoffmann, R. W.; Zeiss, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, 18, 306–307.
- (3) Hoffmann, R. W.; Zeiss, H. J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1309–1314.
- (4) Hall, D. *Synlett* **2007**, 2007, 1644–1655.
- (5) Denis G., H. *Boronic Acids*; Wiley-VCH.
- (6) Matteson, D. S.; Soundararajan, R.; Ho, O. C.; Gatzweiler, W. *Organometallics* **1996**, 15, 152–163.
- (7) Brown, H. C.; De Lue, N. R.; Yamamoto, Y.; Maruyama, K.; Kasahara, T.; Murahashi, S.; Sonoda, A. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4088–4092.
- (8) Hoffmann, R. W.; Feussner, G.; Zeiss, H.-J.; Schulz, S. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 187, 321–329.
- (9) Brown, H. C.; Phadke, A. S. *Synlett* **1993**, 1993, 927–928.
- (10) Soundararajan, R.; Li, G.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8957–8960.
- (11) Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8051–8055.
- (12) Watanabe, T.; Miyaoura, N.; Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 444, C1–C3.
- (13) Selander, N.; Szabó, K. J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5695–5698.
- (14) Ito, H.; Ito, S.; Sasaki, Y.; Matsuura, K.; Sawamura, M. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 1039–1045.
- (15) Moriya, T.; Suzuki, A.; Miyaoura, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1887–1888.
- (16) Yamamoto, Y.; Miyairi, T.; Ohmura, T.; Miyaoura, N. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 296–298.
- (17) Yamamoto, Y.; Kurihara, K.; Yamada, A.; Takahashi, M.; Takahashi, Y.; Miyaoura, N. *Tetrahedron* **2003**, 59, 537–542.
- (18) Fürstner, A.; Ackerstaff, J. *Chem. Commun.* **2008**, 2870–2872.
- (19) Shimizu, H.; Igarashi, T.; Miura, T.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11465–11469.
- (20) Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5481–5484.
- (21) Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1995**, 14, 3127–3128.
- (22) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870–2871.
- (23) Lombardo, M.; Girotti, R.; Morganti, S.; Trombini, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2981–2983.
- (24) Lombardo, M.; Morganti, S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 997–1006.
- (25) Kister, J.; Nuhant, P.; Lira, R.; Sorg, A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1868–1871.
- (26) DeTar, D. F.; Binzet, S.; Prashanth, D. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5304–5308.
- (27) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279–282.
- (28) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213–224.
- (29) Biotage® Microwave vs. Conventional Heating
<http://www.biotage.com/DynPage.aspx?id=22052> (accessed Jul 4, 2013).
- (30) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250–6284.
- (31) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199–9223.
- (32) Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 1125–1132.
- (33) Mayo, K. G.; Nearhoof, E. H.; Kiddle, J. J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1567–1570.
- (34) Garbacia, S.; Desai, B.; Lavastre, O.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9136–9139.
- (35) Vo Thanh, G.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 9091–9094.

- (36) Brown, H. C.; Racherla, U. S.; Pellechia, P. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1868–1874.
- (37) Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4255–4261.
- (38) Schmidt, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 816–819.
- (39) Hoffmann, R. W.; Kemper, B.; Metternich, R.; Lehmeier, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *1985*, 2246–2260.
- (40) Katritzky, A. R.; Li, J.; Xie, L. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8263–8293.
- (41) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901–2916.
- (42) De Koning, C. B.; Rousseau, A. L.; van Otterlo, W. A. L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7–36.
- (43) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4741–4767.
- (44) Asao, N. *Synlett* **2006**, *2006*, 1645–1656.
- (45) Yoshida, K.; Takahashi, H.; Imamoto, T. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 8246–8261.
- (46) Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8424–8429.
- (47) Casey, C. P.; Clark, T. B.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11821–11827.
- (48) Morrill, C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031–6034.
- (49) Altenhofer, E. F.; Harmata, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2365.
- (50) Renaud, J.; Ouellet, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7995–7996.
- (51) Beruben, D.; Marek, I.; Normant, J. F.; Platzer, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2488–2501.
- (52) Hemelaere, R. *Synlett* **2013**, *24*, 659–660.
- (53) Matteson, D. S.; Man, H.-W.; Ho, O. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4560–4566.

Experimental Part

Synthesis of vinylboronates

tert-butyldimethyl(prop-2-ynyloxy)silane



$C_9H_{18}OSi$
 MW = 170.32 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 95 %

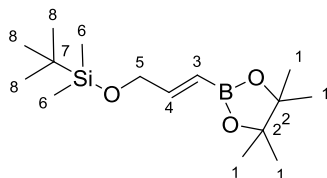
NB: *tert*-butyldimethyl(prop-2-ynyloxy)silane is commercially available but we decided to synthesize it from propargyl alcohol.

A solution of TBSCl (4.60 g, 30.00 mmol, 1.10 eq) in DCM (5 mL) was added dropwise to a solution of propargyl alcohol (1.64 mL, 27.00 mmol, 1.00 eq) and imidazole (4.70 g, 70.00 mmol, 2.00 eq) in DCM (30 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature and was next quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM. Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by Kugelrohr distillation to afford *tert*-butyldimethyl(prop-2-ynyloxy)silane as a colourless oil (7.98 g, 95%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.14 (s, 6H, H⁴), 0.92 (s, 9H, H⁶), 2.40 (t, 1H, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, H¹), 4.33 (d, 2H, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, H³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.23 (C4), 18.25 (C5), 25.76 (C6), 51.47 (C3), 72.80 (C1), 82.40 (C2).

(*E*)-*tert*-butyldimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyloxy)silane (**26a**)



$C_{15}H_{31}BO_3Si$
 MW = 298.30 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 90 %

To a solution of pinacol freshly purified by Kugelrohr distillation (14.83 g, 0.12 mol, 1.00 eq) in anhydrous DCM (20 mL) under argon atmosphere at 0 °C was added BH₃·SMe₂ (11.90 mL, 0.12 mol, 1.00 eq). The colourless solution was stirred at 0 °C during 1 h and then at room temperature overnight. In a dry shlenk

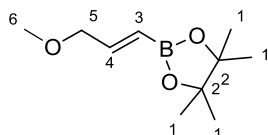
under argon atmosphere was added pinacol borane (7.13 mL, 49.00 mmol, 1.05 eq), *tert*-butyldimethyl(prop-2-ynyloxy)silane (9.50 mL, 47.00 mmol, 1.00 eq) and Cp₂ZrHCl (0.40 g, 1.55 mmol, 0.03 eq). The reaction mixture was stirred at 0 °C during 1 h and next at room temperature over 2 days. Water was next added and the mixture was extracted with EtOAc. Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, 80:20 as the eluent to afford **26a** as a colourless oil (12.68 g, 90 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 6H, H⁶), 0.93 (s, 9H, H⁸), 1.29 (s, 12H, H¹), 4.26 (dd, 2H, ³J_{HH} = 3.5 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H⁵), 5.76 (dt, 1H, ³J_{HH} = 17.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H³), 6.69 (dt, 1H, ³J_{HH} = 3.5 Hz, ³J_{HH} = 17.9 Hz, H⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.40 (C6), 18.39 (C7), 24.75 (C8), 25.92 (C1), 64.50 (C5), 83.11 (C2), 152.12 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.69.

(*E*)-2-(3-methoxyprop-1-enyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**26b**)



$C_{10}H_{19}BO_3$
 MW = 198.07 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 35 %

To a solution of pinacol freshly purified by Kugelrohr distillation (6.40 g, 54.00 mmol, 1.00 eq) in anhydrous DCM (10 mL), under argon atmosphere, at 0 °C was added BH₃·SMe₂ (5.11 mL, 54.00 mmol, 1.00 eq). The colourless solution was stirred at 0 °C during 1 h and then at room

temperature overnight. After distillation of the pinacol borane, in a dry shlenk under argon atmosphere were added pinacol borane (2.80 g, 22.00 mmol, 1.00 eq), methyl propargyl ether (1.76 mL, 22.00 mmol, 1.00 eq) and Cp₂ZrHCl (0.17 g, 0.66 mmol, 0.03 eq). The reaction mixture was stirred at 0 °C during 1 h and then at room temperature over 2 days. Water was then added and the mixture was extracted with Et₂O, the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **26b** as a colourless oil (1.50 g, 35 %).

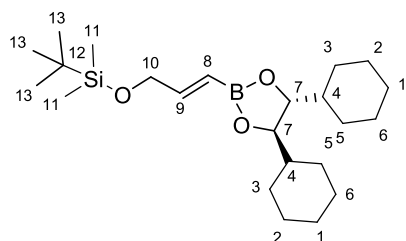
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (s, 12H, H^1), 3.34 (s, 3H, H^6), 3.98-4.00 (m, 2H, H^5), 5.65-5.71 (m, 1H, H^3), 6.62 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 18.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$ Hz, H^4).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.73 (C1), 58.26 (C6), 74.12 (C5), 83.23 (C2), 149.04 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.56.

Introduction of chiral copules on the boron atom

tert-butyl((*E*)-3-((4*R*,5*R*)-4,5-dicyclohexyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyloxy)dimethylsilane (**26g**)



$\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{BO}_3\text{Si}$
MW = 406.48 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 55 %

To a solution of **26a** (0.20 g, 0.67 mmol, 1.00 eq) in dry Et_2O (3 mL) was added (1*R*,2*R*)-1,2-dicyclohexyl-1,2-ethanediol (0.14 g, 0.63 mmol, 0.95 eq). The mixture was stirred at room temperature for 72 h. The reaction was quenched with water and then extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed

with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography by using Cyclohexane as the eluent to afford **26g** as a colourless oil (0.14 g, 55 %).

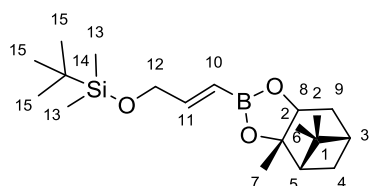
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.08 (s, 6H, H^{11}), 0.93 (s, 9H, H^{13}), 1.00-1.78 (m, 22H, $\text{H}^{1,2,3,4,5,6}$), 3.87-3.92 (m, 2H, H^7), 4.26 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, H^{10}), 5.76 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.0$ Hz, H^8), 6.69 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, H^9).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.40 (C11), 18.39 (C12), 25.90 (C13), 25.92 (CH_2), 26.04 (CH_2), 26.46 (CH_2), 27.37 (CH_2), 28.33 (CH_2), 43.03 (C4), 64.58 (C10), 83.34 (C7), 152.11 (C9).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.67.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.50^\circ$

(*E*)-*tert*-butyldimethyl(3-((1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-(+)-pinanediol)allyloxy)silane (**26h**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{BO}_3\text{Si}$
MW = 350.38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 70 %

To a solution of **26a** (0.10 g, 0.33 mmol, 1.00 eq) in dry Et_2O (2 mL) was added (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-(+)-pinanediol (55.00 mg, 0.32 mmol, 0.95 eq). The mixture was stirred at room temperature for 72 h. The reaction was quenched with water and then extracted with Et_2O . Combined organic phases were

washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 100:0, 90:10 as the eluent to afford **26h** as a colourless oil (80.00 mg, 70 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.07 (s, 6H, H^{13}), 0.86 (s, 2H, H^2), 0.92 (s, 9H, H^{15}), 1.15-1.18 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.41-1.43 (m, 4H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.06-2.09 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 1H), 4.26 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H^{12}), 4.30-4.37 (m, 1H, H^7), 5.77 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, H^{10}), 6.69 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, H^{11}).

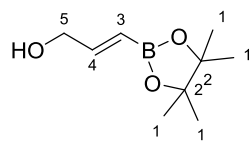
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.37 (C13), 18.39 (C14), 24.01 (C1), 25.93 (C15), 26.40 (CH_3), 27.09 (CH_3), 28.63 (CH_3), 35.50 (C4 or C3 or C8), 38.13 (C9), 39.50 (C4 or C3 or C8), 51.35 (C4 or C3 or C8), 64.55 (C12), 77.68 (C7), 85.57 (C5), 151.99 (C11).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.63.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.50^\circ$

Introduction of other protecting group on the oxygen atom

(*E*)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-2-en-1-ol (**36**)



$C_9H_{17}BO_3$
MW = 184.04 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: quantitative

To a solution of **26a** (2.00 g, 6.70 mmol, 1.00 eq) in ethanol/DCM (35 mL/4 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of 12 *N* HCl (0.64 mL, 7.71 mmol, 1.15 eq) in ethanol (5 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h and was next quenched with NaHCO₃ to pH = 7. After decantation, the

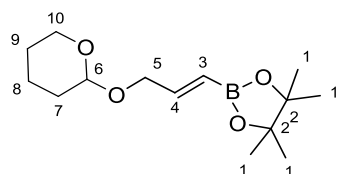
aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **36** as a colourless oil (1.23 g, quantitative yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (s, 12H, H¹), 4.24-4.26 (m, 2H, H⁵), 5.69-5.75 (m, 1H, H³), 6.75 (dt, 1H, ³J_{HH} = 18.1 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz, H⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.75 (C1), 64.56 (C5), 83.32 (C2), 151.68 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.96.

(*E*)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)prop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolane (**26c**)



$C_{14}H_{25}BO_4$
MW = 268.16 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 55 %

To a solution of **36** (100.00 mg, 0.54 mmol, 1.00 eq) in DCM (5 mL) at room temperature was added 3,4-dihydro-2H-pyran (68.00 mg, 0.85 mmol, 1.50 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (5.20 mg, 0.03 mmol, 0.05 eq). The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature and was next quenched with water. A

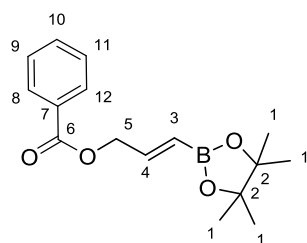
saturated solution of NaHCO₃ was added to pH = 7. After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **26c** as a colourless oil (80.00 mg, 55 %)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.26 (s, 12H, H¹), 1.53-1.72 (m, 4H, CH₂), 3.46-3.54 (dd, 2H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H⁵), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.27-4.34 (m, 1H), 4.64 (t, 1H, ³J_{HH} = 3.3 Hz, H¹⁰), 4.93-5.04 (m, 1H, H⁶), 5.73 (dt, 1H, ³J_{HH} = 18.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H³), 6.66 (dt, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 18.1 Hz, H⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.75 (C1), 25.43 (CH₂), 30.46 (CH₂), 30.67 (CH₂), 61.82 (C10), 68.20 (C5), 83.20 (C2), 97.77 (C6), 149.22 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.79.

(*E*)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl benzoate (**26d**)



$C_{16}H_{21}BO_4$
MW = 288.15 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 77 %

To a solution of **36** (100.00 mg, 0.54 mmol, 1.00 eq) in DCM (3 mL) at room temperature, was added pyridine (52.00 μ L, 0.65 mmol, 1.20 eq) and benzoyl chloride (75.00 μ L, 0.65 mmol, 1.20 eq). The reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature and was next quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄,

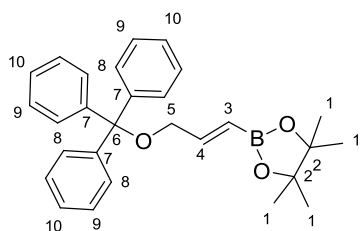
filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **26d** as a colourless oil (120.00 mg, 77 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (s, 12H, H¹), 4.92 (dd, 2H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H⁵), 5.81 (dt, 1H, ³J_{HH} = 18.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H³), 6.75 (dt, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 18.1 Hz, H⁴), 7.41-7.46 (m, 2H, H^{ar}), 7.65-7.71 (m, 1H, H^{ar}), 8.07-8.10 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.78 (C1), 65.72 (C5), 83.46 (C2), 128.89 (CH), 129.99 (CH), 130.56 (CH), 133.06 (C), 145.98 (C4), 166.05 (C6).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 28.48.

(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-(trityloxy)prop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolane (26e)



$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BO}_3$
MW = 426.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White powder
Yield: 30 %

To a solution of **36** (0.40 g, 1.63 mmol, 1.00 eq) in DCM (10 mL) at room temperature was added triphenylmethyl chloride (0.54 g, 1.95 mmol, 1.20 eq) and pyridine (0.26 mL, 3.26 mmol, 2.00 eq). The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature and was then quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted

with DCM. Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **26e** as a white powder (0.20 g, 30 %).

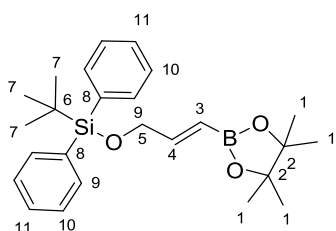
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.33 (s, 12H, H^1), 3.72-3.74 (m, 2H, H^5), 6.04-6.10 (m, 1H, H^3), 6.72 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 18.1$ Hz, H^4), 7.25-7.34 (m, 9H, H^{ar}), 7.49-7.51 (m, 6H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 26.94 (C1), 65.31 (C5), 83.25 (C2), 86.65 (C6), 126.98 (CH), 127.83 (CH), 128.62 (CH), 144.13 (C7), 149.64 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.75.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 449.2264, found m/z 449.2263.

(E)-tert-butyl diphenyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyloxy)silane (26f)



$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BO}_3\text{Si}$
MW = 422.44 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 70 %

To a solution of **36** was added dropwise a solution of TBDPS (0.31 mL, 1.19 mmol, 1.10 eq) in DCM (1.5 mL) (0.20 g, 1.08 mmol, 1.00 eq) and imidazole (0.15 g, 2.16 mmol, 2.00 eq) in DCM (3.5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature and was next quenched with water.

After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM. Organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **26f** as a colourless oil (0.32 g, 70 %).

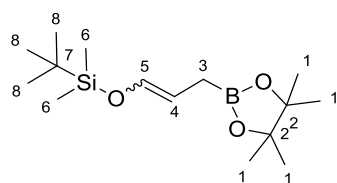
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.10 (s, 9H, H^7), 1.33 (s, 12H, H^1), 4.31 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, H^5), 5.99 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, H^3), 6.75 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, H^4), 7.38-7.45 (m, 6H, H^{ar}), 7.69-7.72 (m, 4H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.30 (C6), 24.82 (C7), 26.83 (C1), 65.07 (C5), 83.18 (C2), 127.70 (C8), 129.65 (CH), 133.50 (CH), 135.52 (CH), 151.64 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 30.76.

Allylboronates with TBS and methoxy group

tert-butyldimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-1-enyloxy)silane (**27a**)



$C_{15}H_{31}BO_3Si$
MW = 298.30 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 65 %

A solution of **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) and Grubbs II (11.30 mg, 13.40 μmol, 0.10 eq) in MeOH (0.075 M) was heated under microwaves (70 °C, 80 W) for 10 minutes. The mixture was then concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford the desired product as a colourless oil (30.00 mg, 65 %, *Z/E*: 70/30 mixture of isomers).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.13 (s, 6H, H⁶), 0.92 (s, 9H, H⁸), 1.26 (s, 12H, H¹), 1.48 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H³), 5.03 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 11.9 Hz, H⁴), 6.23-6.25 (m, 1H, H⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.20 (C6), 18.35 (C7), 24.79 (C8), 25.77 (C1), 77.21 (C3), 83.16 (C2), 106.32 (C4), 140.15 (C5).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 32.82.

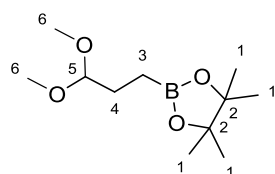
Z

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.13 (s, 6H, H⁶), 0.94 (s, 9H, H⁸), 1.26 (s, 12H, H¹), 1.70 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H³), 4.59 (dt, 1H, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H⁴), 6.20-6.23 (m, 1H, H⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.32 (C6), 18.32 (C7), 24.79 (C8), 25.70 (C1), 77.21 (C3), 83.08 (C2), 105.22 (C4), 138.48 (C5).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 32.82.

2-(3,3-dimethoxypropyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**33**)



$C_{11}H_{23}BO_4$
MW = 230.11 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield = 70 %

To a solution of **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) in MeOH (0.075 M) was added Grubbs II (11.30 mg, 0.01 mmol, 0.10 eq). The mixture was heated during 2 h under microwaves (70 °C, 80 W). Solvent was then evaporated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the

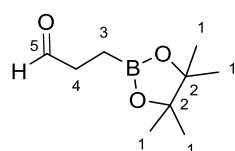
eluent to afford **33** as a colourless oil (28.00 mg, 70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, H³), 1.25 (s, 12H, H¹), 1.71 (dt, 2H, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ³J_{HH} = 7.8 Hz, H⁴), 3.32 (s, 6H, H⁶), 4.31 (t, 1H, ³J_{HH} = 5.8 Hz, H⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.80 (C1), 26.87 (C4), 52.80 (C6), 83.01 (C2), 105.87 (C5).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 33.54.

3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propanal (**34**)



$C_9H_{17}BO_3$
MW = 184.04 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield = 70 %

To a solution of **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) in MeOH (0.075 M) was added Grubbs II (11.30 mg, 0.01 mmol, 0.10 eq). The mixture was heated 2 min (70 °C, 80 W). Solvent was then evaporated. Crude was dissolved in Et₂O and then washed with 5 N HCl. Organic phase was washed with brine, dried over

MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **34** as a colourless oil (16.00 mg, 70 %).

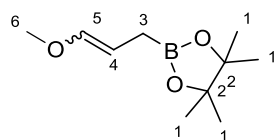
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.98 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H³), 1.25 (s, 12H, H¹), 2.61 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H⁴), 9.80 (s, 1H, H⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.70 (C1), 38.80 (C4), 83.30 (C2), 202.80 (C5).¹

¹ R.W. Hoffmann, D. Brückner, *New J. Chem.*, **2001**, 25, 369-373.

² P. Zhang, I. A. Roundtree, J. P. Morken, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 1416-1419.

(E)-2-(3-methoxyprop-1-enyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**27b**)



$C_{10}H_{19}BO_3$
MW = 198.07 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 37 %

A solution of **26b** (39.60 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq) and Grubbs II (16.90 mg, 20.00 μmol, 0.10 eq) in MeOH (0.075 M) was heated to 70 °C under microwaves (80 W) for 10 minutes. The mixture was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column

chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **27b** as a colourless oil (14.80 mg, 37 %, Z/E: 60/40 mixture of isomers).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (s, 12H, H¹), 1.49 (d, ³J_{HH} = 7.4 Hz, H³), 3.47 (s, 3H, H⁶), 4.69-4.79 (m, 1H, H⁵), 6.24 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 12.5 Hz, H⁴).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.80 (C1), 55.90 (C6), 83.20 (C2), 97.80 (C4), 147.00 (C5).²

Z

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (s, 12H, H¹), 1.60 (d, ³J_{HH} = 7.2 Hz, H³), 3.54 (s, 3H, H⁶), 4.39-4.47 (m, 1H, H⁵), 5.90 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, H⁴).

Synthesis of homoallylic alcohol

General procedure for the preparation of homoallylic alcohol:

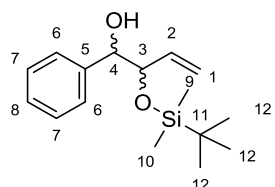
Procedure A: To a mixture of **26** (1.00 eq) and corresponding aldehyde (1.20 eq) in MeOH (0.075 M) under inert atmosphere was added Grubbs II (0.10 eq). The mixture was heated at 60 °C for 24 hours. After this time, the mixture was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

Procedure B: To a mixture of **26** (1.00 eq) and vinyloxytrimethylsilane (10.00 eq) under inert atmosphere in dry DCM (0.0125 M) was added M71-SiPr (0.05 eq). The mixture was heated under reflux conditions for 24 hours. After this time, the mixture was evaporated under reduced pressure. The corresponding aldehyde was added with the minimum amount of THF and the mixture was stirred at room temperature for 24h. The mixture was next evaporated and the crude product was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

Procedure C: A mixture of **26** (1.00 eq), corresponding aldehyde (3.00 eq) and Grubbs II (0.10 eq) in MeOH (0.075 M) was heated under microwaves (70 °C, 80 W) for 45 minutes. After this time, the mixture was evaporated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

Procedure D: A mixture of **26** (1.00 eq) and Grubbs II (0.10 eq) in MeOH (0.075 M) was heated under microwaves (70 °C, 80 W) for 2 minutes. After this time, the solvent was evaporated and aldehyde was added to the residue with the minimum amount of THF. The mixture was stirred at room temperature until complete conversion of starting material. The solvent was then evaporated and the crude product was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-phenylbut-3-en-1-ol (**28a**)



$C_{16}H_{26}O_2Si$
MW = 278.46 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 65%

By using procedure C: **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (11.30 mg, 13.50 μmol, 0.10 eq) and benzaldehyde (42.00 μL, 0.40 mmol, 3.00 eq) in MeOH (0.075 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **28a** as a colourless oil (24.00 mg, 65 %).

² P. Zhang, I. A. Roundtree, J. P. Morken, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1416–1419.

Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.05 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.01 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.92 (s, 9H, H^{12}), 3.05 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.9 Hz, OH), 4.16 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^3), 4.50 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.0 Hz, H^4), 5.17-5.26 (m, 2H, H^1), 5.79 (m, 1H, H^2), 7.28-7.36 (m, 5H, H^{ar}).

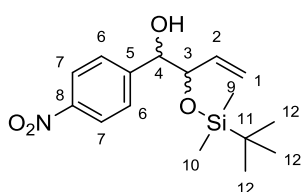
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.19 (C9 or C10), -4.33 (C9 or C10), 18.20 (C11), 25.85 (C12), 77.41 (C3), 78.93 (C4), 116.83 (C1), 127.00 (C7), 127.64 (C8), 128.03 (C6), 137.67 (C2), 140.61 (C5).

Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.03 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.01 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.89 (s, 9H, H^{12}), 2.59 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.7 Hz, OH), 4.26 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, H^3), 4.67 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.7 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.1 Hz, H^4), 5.17-5.26 (m, 2H, H^1), 5.73 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 16.6 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, H^2), 7.35-7.37 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.21 (C9 or C10), -4.58 (C9 or C10), 18.18 (C11), 25.79 (C12), 77.03 (C3), 78.10 (C4), 117.32 (C1), 126.84 (C7), 127.50 (C8), 128.00 (C6), 136.72 (C2), 140.29 (C5).

2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol (**29b**)



$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Si}$
MW = 323.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow powder
Yield: 95 %

By using procedure C: **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (11.30 mg, 13.50 μmol , 0.10 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (61.00 mg, 0.40 mmol, 3.00 eq) in MeOH (0.075 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **29b** as pale yellow powder (43.00

mg, 95 %).

Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.10 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.00 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.89 (s, 9H, H^{12}), 3.14 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.1 Hz, OH), 4.12-4.16 (m, 1H, H^3), 4.61-4.64 (m, 1H, H^4), 5.10-5.21 (m, 2H, H^1), 5.80 (m, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, H^2), 7.51-7.54 (m, 2H, H^7 , H^9), 8.18-8.21 (m, 2H, H^6 , H^{10}).

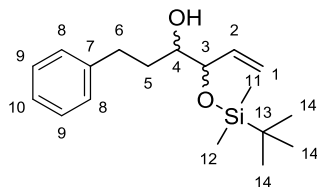
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.20 (C9 or C10), -4.31 (C9 or C10), 18.14 (C11), 25.76 (C12), 76.50 (C3), 78.58 (C4), 117.94 (C1), 123.16 (C7), 127.83 (C6), 136.92 (C2), 147.41 (C5 or C8), 148.24 (C5 or C8).

Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.04 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.01 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.88 (s, 9H, H^{12}), 2.79 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.0 Hz, OH), 4.22-4.26 (m, 1H, H^3), 4.74-4.76 (m, 1H, H^4), 5.10-5.21 (m, 2H, H^1), 5.66 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.7 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.3 Hz, H^2), 7.51-7.54 (m, 2H, H^7 , H^9), 8.18-8.21 (m, 2H, H^6 , H^{10}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.17 (C9 or C10), -4.48 (C9 or C10), 18.14 (C11), 25.72 (C12), 76.23 (C3), 77.99 (C4), 118.36 (C1), 123.13 (C7), 127.78 (C6), 136.12 (C2), 147.33 (C5 or C8), 147.70 (C5 or C8).

(*E*)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-phenylhexa-1,5-dien-3-ol (**28c**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$
MW = 304.50 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 48 %

By using procedure A: **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (11.30 mg, 13.50 μmol , 0.10 eq) and hydrocinnamaldehyde (17.40 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) in MeOH (0.075 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **28c** as colourless oil (19.00 mg, 48

%).

Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.03 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.04 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.91 (s, 9H, H^{14}), 1.70-1.73 (m, 2H, H^5), 2.50 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.1 Hz, OH), 2.65-2.67 (m, 2H, H^6), 3.90 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, H^3), 4.40-4.42 (m, 1H, H^4), 5.17-5.20 (m, 2H, H^1), 5.71-5.89 (m, 1H, H^2), 7.16-7.32 (m, 5H, H^{ar}).

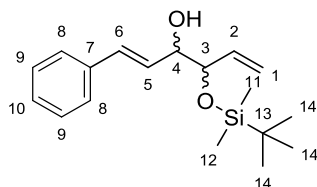
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.90 (C11 or C12), -4.05 (C11 or C12), 18.26 (C13), 25.89 (C14), 32.11 (C5 or C6), 34.50 (C5 or C6), 73.82 (C3), 78.14 (C4), 117.23 (C1), 125.70 (C10), 128.33 (C8), 128.51 (C9), 138.22 (C7), 142.20 (C2).

Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.05 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.06 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.92 (s, 9H, H^{14}), 1.93 (m, 2H, H^5), 2.23 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.7 Hz, OH), 2.87-2.89 (m, 2H, H^6), 4.04-4.05 (m, 1H, H^3), 4.37 (m, 1H, H^4), 5.20-5.23 (m, 2H, H^1), 5.71-5.89 (m, 1H, H^2), 7.16-7.32 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.92 (C11 or C12), -4.31 (C11 or C12), 18.26 (C13), 26.90 (C14), 32.25 (C5 or C6), 33.63 (C5 or C6), 73.91 (C3), 77.22 (C4), 117.20 (C1), 125.80 (C10), 128.52 (C8 or C9), 128.59 (C8 or C9), 136.81 (C7), 138.28 (C2).

4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-phenylhex-5-en-3-ol (**28d**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$
MW = 306.52 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 40 %

By using procedure A: **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (11.30 mg, 13.50 μmol , 0.10 eq) and cinnamaldehyde (16.30 μL , 0.13 mmol, 1.00 eq) in MeOH (0.075 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **28d** as colourless oil (16.00 mg, 40 %).

%)

Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.06 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.07 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.91 (s, 9H, H^{14}), 2.68 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.4 Hz, OH), 4.02-4.16 (m, 1H, H^3), 4.25 (m, 1H, H^4), 5.21 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.5 Hz, H^1), 5.28 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.3 Hz, H^1), 5.87 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.3 Hz, H^2), 6.19 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.7 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 15.9 Hz, H^5), 6.64 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 16.0 Hz, H^7), 7.21-7.39 (m, 5H, H^{ar}).

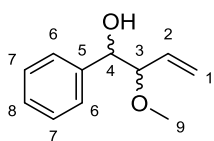
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.90 (C11 or C12), -4.44 (C11 or C12), 18.21 (C13), 25.90 (C14), 75.81 (C3), 77.36 (C4), 117.23 (C1), 126.52 (CH), 127.60 (CH), 127.76 (CH), 127.81 (CH), 128.53 (CH), 131.99 (C7), 136.90 (C2).

Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.08 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.09 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.92 (s, 9H, H^{14}), 2.39 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.9 Hz, OH), 4.20 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.3 Hz, H^3), 4.24 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, H^4), 5.23 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.5 Hz, H^1), 5.28 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^1), 5.87 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.19 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 16.0 Hz, H^5), 6.64 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 15.9 Hz, H^6), 7.21-7.39 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.30 (C11 and C12), 18.51 (C13), 25.89 (C14), 76.60 (C3), 83.20 (C4), 116.41 (C1), 125.50 (CH), 126.42 (CH), 128.03 (CH), 128.71 (CH), 129.73 (CH), 135.22 (C7), 135.80 (C2).

2-methoxy-1-phenylbut-3-en-1-ol (**28e**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$
MW = 178.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 35 % over two steps

Using procedure B: **26b** (50.00 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq), M71-SiPr (10.00 mg, 12.60 μmol , 0.05 eq), vinyloxytrimethylsilane (0.38 mL, 2.52 mmol, 10.00 eq) and benzaldehyde (26.00 μL , 0.25 mmol, 1.00 eq). Crude was purified by column chromatography by using

Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford the **28e** as a colourless oil (15.00 mg, 35 % over two steps).

Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.28 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 1.7 Hz, OH), 3.39 (s, 3H, H^9), 3.62-3.67 (m, 1H, H^3), 4.52 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 1.7 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.8 Hz, H^4), 5.06-5.12 (m, 1H, H^1), 5.18-5.22 (m, 1H, H^1), 5.49-5.61 (m, 1H, H^2), 7.28-7.36 (m, 5H, H^{ar}).

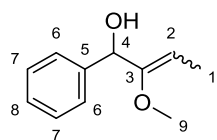
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.79 (C9), 75.86 (C3), 86.53 (C4), 118.61 (C1), 126.37 (C7), 126.90 (C8), 127.10 (C6), 133.05 (C2), 138.72 (C5).

Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.64 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.7 Hz, OH), 3.34 (s, 3H, H^9), 3.79 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.5 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.6 Hz, H^4), 4.84-4.86 (m, 1H, H^3), 5.18-5.23 (m, 1H, H^1), 5.27-5.31 (m, 1H, H^1), 5.67 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.4 Hz, H^2), 7.28-7.36 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.67 (C9), 74.30 (C3), 85.60 (C4), 119.09 (C1), 125.74 (C7), 126.49 (C8), 127.03 (C6), 132.66 (C2), 139.19 (C5).

2-methoxy-1-phenylbut-2-en-1-ol (31)



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$

MW = 178.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil

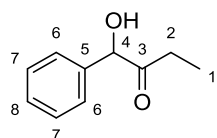
Yield: 22 %

A mixture of **26b** (40.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (17.00 mg, 20.20 μmol , 0.10 eq) and corresponding benzaldehyde (21.00 μL , 0.20 mmol, 1.00 eq) in MeOH (0.075 M) was heated under reflux condition for 20 h. The solvent was then evaporated. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **31** as a colourless oil (8.00 mg, 22 % over three steps).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.69 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.9 Hz, H^1), 2.28 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.0 Hz, OH), 3.60 (s, 3H, H^9), 5.00 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.9 Hz, H^2), 5.21 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.0 Hz, H^4), 7.31-7.45 (m, 5H, H^{ar}).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.76 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.9 Hz, H^1), 2.82 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.0 Hz, OH), 3.57 (s, 3H, H^9), 4.71 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.9 Hz, H^2), 5.61 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.0 Hz, H^4), 7.31-7.45 (m, 5H, H^{ar}).

1-hydroxy-1-phenylbutan-2-one (32)



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$

MW = 164.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil

Yield: quant

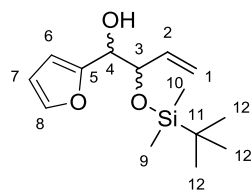
To **31** (16.00 mg, 89.70 μmol , 1.00 eq) was added 2N HCl (0.5 mL) and water (2.5 mL). Mixture was stirred at room temperature for 16 h. After this time, the mixture was extracted with Et_2O . Organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by

column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **32** as a colourless oil (14.00 mg, quantitative).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.3 Hz, H^1), 2.34-2.44 (m, 2H, H^2), 4.36 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.3 Hz, H^4), 5.11 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.3 Hz, OH), 7.27-7.42 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 7.66 (C1), 31.20 (C2), 79.51 (C4), 127.37 (C6), 128.67 (C8), 128.98 (C7), 138.32 (C5), 208.67 (C3).

2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-furan-2-yl-but-3-en-1-ol (28f)



$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$

MW = 268.42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil

Yield: 55 %

By using procedure C: **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (11.30 mg, 13.50 μmol , 0.10 eq) and furfural (33.00 μL , 0.40 mmol, 3.00 eq) in MeOH (0.075 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **28f** as a colourless oil (20.00 mg, 55 %).

Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.01 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.04 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.90 (s, 9H, H^{12}), 2.95 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.5 Hz, OH), 4.44 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, H^3), 4.51-4.55 (m, 1H, H^4), 5.14-5.18 (m, 1H, H^1), 5.23 (m, 1H, H^1), 5.82 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, H^2), 6.30-6.35 (m, 2H, H^6 , H^7), 7.39 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 1.7 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.8 Hz, H^8).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -6.24 (C9 or C10), -5.40 (C9 or C10), 17.11 (C11), 24.74 (C12), 70.59 (C3), 74.93 (C4), 106.70 (C6 or C7), 109.20 (C6 or C7), 115.90 (C1), 136.41 (C2), 140.83 (C8), 152.63 (C5).

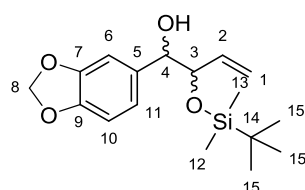
Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.02 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.05 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.89 (s, 9H, H^{12}), 2.42 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.9 Hz, OH), 4.42-4.46 (m, 1H, H^3), 4.61-4.64 (m, 1H, H^4), 5.21-5.26 (m, 1H, H^1), 5.29-5.35 (m, 1H, H^1), 5.82 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.32-6.36 (m, 2H, H^6 , H^7), 7.39 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 1.7 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.8 Hz, H^8).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.21 (C9 or C10), -4.55 (C9 or C10), 18.11 (C11), 24.72 (C12), 71.53 (C3), 76.07 (C4), 107.71 (C6 or C7), 110.24 (C6 or C7), 117.55 (C1), 137.11 (C2), 141.73 (C8), 153.42 (C5).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 291.1392, found m/z 257.1390.

1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-but-3-en-1-ol (28g)



$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$
MW = 322.47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

By using procedure C: **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (11.30 mg, 13.50 μmol , 0.10 eq) and piperonal (60.00 mg, 0.40 mmol, 3.00 eq) in MeOH (0.075 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **28g** with piperonal and the corresponding acetal.

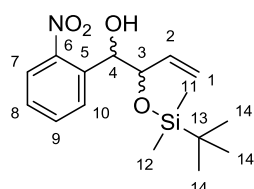
Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.02 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 0.03 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 0.93 (s, 9H, H^{15}), 3.04 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.2 Hz, OH), 4.06-4.10 (m, 1H, H^3), 4.38 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.4 Hz, H^4), 5.10-5.25 (m, 2H, H^1), 5.95 (s, 2H, H^8), 6.77-6.82 (m, 2H, H^{ar}), 7.35 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.5 Hz, H^6).

Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.02 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 0.02 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 0.89 (s, 9H, H^{15}), 2.59 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.7 Hz, OH), 4.17-4.21 (m, 1H, H^3), 4.57 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.7 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.9 Hz, H^4), 5.10-5.25 (m, 2H, H^1), 5.95 (s, 2H, H^8), 6.77-6.82 (m, 2H, H^{ar}), 7.35 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.5 Hz, H^6).

2-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-1-(2-nitrophenyl)but-3-en-1-ol (28h)



$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Si}$
MW = 323.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Brown oil
Yield: 43 %

By using procedure C: **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (11.30 mg, 13.50 μmol , 0.10 eq) and piperonal (60.00 mg, 0.40 mmol, 3.00 eq) in MeOH (0.075 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **28h** as a brown oil (43.00 mg, 95 %).

Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.40 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), -0.11 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.85 (s, 9H, H^{14}), 3.26 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.3 Hz, OH), 4.38-4.40 (m, 1H, H^3), 5.09-5.41 (m, 3H, H^1 , H^4), 6.10 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 7.45 (m, 1H, H^{ar}), 7.65 (m, 1H, H^{ar}), 7.80 (m, 1H, H^{ar}), 8.03 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^7).

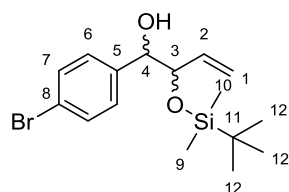
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.61 (C11 or C12), -4.71 (C11 or C12), 18.10 (C13), 25.72 (C14), 71.70 (C3), 76.44 (C4), 116.63 (C1), 124.60 (CH), 128.12 (CH), 129.45 (CH), 133.03 (CH), 135.70 (C5), 137.81 (C2), 147.64 (C6).

Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.08 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.11 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 0.92 (s, 9H, H^{14}), 3.08 (bs, 1H, OH), 4.56-4.59 (m, 1H, H^3), 5.09-5.41 (m, 3H, H^1 , H^4), 5.62-5.74 (m, 1H, H^2), 7.45 (m, 1H, H^{ar}), 7.65 (m, 1H, H^{ar}), 7.80 (m, 1H, H^{ar}), 7.96 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.90 (C11 or C12), -4.61 (C11 or C12), 18.10 (C13), 25.74 (C14), 72.45 (C3), 75.91 (C4), 117.73 (C1), 124.22 (CH), 128.16 (CH), 129.77 (CH), 132.91 (CH), 135.23 (C5), 137.94 (C2), 148.32 (C6).

1-(4-bromo-phenyl)-2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-but-3-en-1-ol (**28i**)



$C_{16}H_{25}BrO_2Si$
MW = 357.36 g·mol⁻¹

Using procedure B: **26a** (50.00 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq), M71-SiPr (6.90 mg, 8.40 μmol, 0.05 eq), vinyloxytrimethylsilane (0.25 mL, 1.68 mmol, 10.00 eq) and *p*-bromobenzaldehyde (0.1 mL, 1.34 mmol, 10.00 eq) in dry DCM (0.0125 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the

eluent to afford **28i** with aldehyde.

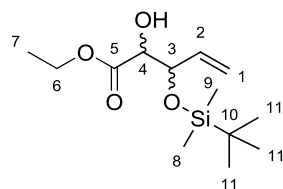
Syn

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = −0.04 (s, 3H, H⁹ or H¹⁰), 0.02 (s, 3H, H⁹ or H¹⁰), 0.92 (s, 9H, H¹²), 3.06 (br, 1H, OH), 4.07-4.11 (m, 1H, H³), 4.45 (d, 1H, ³J_{HH} = 5.7 Hz, H⁴), 5.09-5.23 (m, 2H, H¹), 5.62-5.76 (m, 1H, H²), 5.70-5.81 (m, 1H, H²), 7.22 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁶), 7.46 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁷).

Anti

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = −0.02 (s, 3H, H⁹ or H¹⁰), 0.02 (s, 3H, H⁹ or H¹⁰), 0.89 (s, 9H, H¹²), 2.64 (br, 1H, OH), 4.19-4.23 (m, 1H, H³), 4.61 (d, 1H, ³J_{HH} = 4.9 Hz, H⁴), 5.09-5.23 (m, 2H, H¹), 5.62-5.76 (m, 1H, H²), 7.23 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁶), 7.46 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁷).

3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-hydroxy-pent-4-enoic acid ethyl ester (**28j**)



$C_{13}H_{26}O_4Si$
MW = 274.43 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 46 %

By using procedure C: **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (11.30 mg, 13.50 μmol, 0.10 eq) and ethyl glyoxalate 50 % in toluene (82.00 μL, 0.40 mmol, 3.00 eq) in MeOH (0.075 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **28j** as a colourless oil (17.00 mg, 46%).

Syn

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 3H, H⁸ or H⁹), 0.04 (s, 3H, H⁸ or H⁹), 0.89 (s, 9H, H¹¹), 1.32 (q, 3H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H⁷), 2.96 (d, 1H, ³J_{HH} = 1.2 Hz, OH), 4.06-4.11 (m, 1H, H³), 4.26 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H⁶), 4.49-4.52 (m, 1H, H⁴), 5.19-5.36 (m, 2H, H¹), 5.92-6.03 (m, 1H, H²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = −5.27 (C8 or C9), −4.23 (C8 or C9), 14.16 (C7), 18.03 (C10), 25.64 (C11), 61.54 (C6), 74.84 (C3), 75.12 (C4), 116.79 (C1), 137.54 (C2), 172.44 (C5).

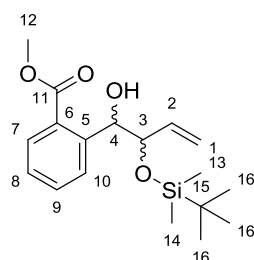
Anti

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (s, 3H, H⁸), 0.10 (s, 3H, H⁹), 0.91 (s, 9H, H¹¹), 1.31 (q, 3H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H⁷), 2.92 (d, 1H, ³J_{HH} = 1.2 Hz, OH), 4.17-4.20 (m, 1H, H³), 4.25 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H⁶), 4.39-4.43 (m, 1H, H⁴), 5.19-5.36 (m, 2H, H¹), 5.84-5.92 (m, 1H, H²).

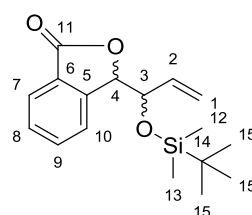
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = −4.97 (C8 or C9), −4.51 (C8 or C9), 14.26 (C7), 18.14 (C10), 25.71 (C11), 61.51 (C6), 75.09 (C3), 76.51 (C4), 116.79 (C1), 136.65 (C2), 171.79 (C5).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₃H₂₆O₄Si [M+Na]⁺ m/z 297.1498, found m/z 297.1501.

Compounds 28k and 35



$C_{18}H_{28}O_4Si$
MW = 336.50 g·mol⁻¹
Brown oil
Ratio: 70
Yield: 45 %



$C_{17}H_{24}O_3Si$
MW = 304.46 g·mol⁻¹
Brown oil
Ratio: 30
Yield: 45 %

By using procedure C: **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (11.3 mg, 13.5 μ mol, 0.10 eq) and 2-formylbenzoate (64.00 mg, 0.39 mmol, 3.00 eq) in MeOH (0.075 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **28k** and **35** in a 70/30 ratio as a brown oil (20.50 mg, 45 %).

Methyl 2-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxybut-3-enyl)benzoate (**28k**)

Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.02 (s, 3H, H^{13} or H^{14}), 0.00 (s, 3H, H^{13} or H^{14}), 0.80 (s, 9H, H^{16}), 3.15 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, OH), 3.84 (s, 3H, H^{12}), 4.30 (m, 1H, H^3), 5.03-5.39 (m, 3H, H^1 , H^4), 5.91-6.05 (m, 1H, H^2), 7.21-7.89 (m, 4H, H^{ar}).

Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.51 (s, 3H, H^{13} or H^{14}), -0.21 (s, 3H, H^{13} or H^{14}), 0.78 (s, 9H, H^{16}), 3.38 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.8$ Hz, OH), 3.84 (s, 3H, H^{12}), 4.45-4.46 (m, 1H, H^3), 5.03-5.39 (m, 3H, H^1 , H^4), 5.60-5.69 (m, 1H, H^2), 7.21-7.89 (m, 4H, H^{ar}).

3-(1-(tert-butyldimethylsilyloxy)allyl)isobenzofuran-1(3H)-one (**35**)

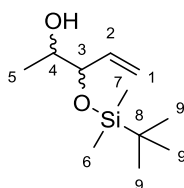
Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.01 (s, 6H, H^{12} , H^{13}), 0.67 (s, 9H, H^{15}), 4.55-4.61 (m, 1H, H^3), 5.03-5.39 (m, 3H, H^1 , H^4), 5.40-5.51 (m, 1H, H^2), 7.21-7.89 (m, 4H, H^{ar}).

Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = -0.07 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), -0.05 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 0.67 (s, 9H, H^{15}), 4.55-4.61 (m, 1H, H^3), 5.03-5.39 (m, 3H, H^1 , H^4), 5.91-6.05 (m, 1H, H^2), 7.21-7.89 (m, 4H, H^{ar}).

3-(tert-butyldimethylsilyloxy)pent-4-en-2-ol (**28l**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$
MW = 216.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 45 %

By using procedure B: **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), M71-SiPr (5.50 mg, 6.70 μ mol, 0.05 eq), vinyloxytrimethylsilane (0.20 mL, 1.34 mmol, 10.00 eq) and acetaldehyde (0.1 mL, 1.34 mmol, 10.00 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **28l** as a colourless oil (15.00 mg, 45 %).

Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.08 (s, 3H, H^6 or H^7), 0.11 (s, 3H, H^6 or H^7), 0.93 (s, 9H, H^9), 1.14 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, H^5), 2.52 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz, OH), 3.53-5.62 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, H^4), 3.81-3.86 (m, 1H, H^3), 5.18-5.29 (m, 2H, H^1), 5.74-5.89 (m, 1H, H^2).

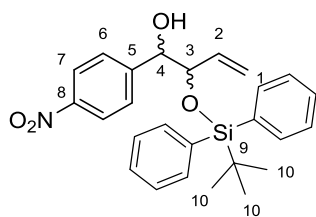
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.92 (C6 or C7), -4.29 (C6 or C7), 17.45 (C5), 18.17 (C8), 25.81 (C9), 70.61 (C4), 78.04 (C3), 117.09 (C1), 137.04 (C2).

Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.07 (s, 3H, H^6 or H^7), 0.09 (s, 3H, H^6 or H^7), 0.92 (s, 9H, H^9), 1.12 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H^5), 2.19 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Hz, OH), 3.70-3.79 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H^4), 3.99-4.03 (m, 1H, H^3), 5.18-5.29 (m, 2H, H^1), 5.74-5.89 (m, 1H, H^2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.90 (C6 or C7), -4.04 (C6 or C7), 17.45 (C5), 18.29 (C8), 25.85 (C9), 70.76 (C4), 79.41 (C3), 117.09 (C1), 138.25 (C2).

2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol (**28m**)



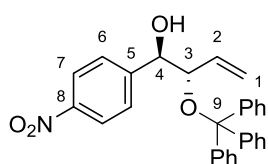
$C_{26}H_{29}NO_4Si$
MW = 447.60 g·mol⁻¹
Yield: 15 %

By using procedure B: **26f** (40.00 mg, 0.09 mmol, 1.00 eq), M71-SiPr (3.90 mg, 4.73 μmol, 0.05 eq), vinyloxytrimethylsilane (0.14 mL, 0.94 mmol, 10.00 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (14.00 mg, 0.09 mmol, 1.00 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **28m** with excess aldehyde (6.00 mg, 15 %, *Syn/Anti*:

7/93).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 9H, H¹⁰), 2.74 (bs, 1H, OH), 4.30-4.32 (m, 1H, H³), 4.64-4.66 (m, 1H, H⁴), 5.01 (d, 1H, ³J_{HH} = 17.4 Hz, H¹), 5.11 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.4 Hz, H¹), 5.56-5.66 (m, 1H, H²), 7.20-7.30 (m, 2H, H^{ar}), 7.37-7.46 (m, 4H, H^{ar}), 7.60-7.69 (m, 4H, H^{ar}), 8.08-8.11 (m, 4H, H^{ar}).

1-(4-nitrophenyl)-2-(trityloxy)but-3-en-1-ol (**28n**)



$C_{29}H_{25}NO_4$
MW = 451.51 g·mol⁻¹
Yield: 10 %

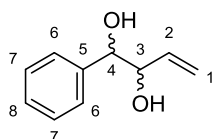
By using procedure B: **26e** (40.00 mg, 0.09 mmol, 1.00 eq), M71-SiPr (3.80 mg, 4.70 μmol, 0.05 eq), vinyloxytrimethylsilane (0.14 mL, 0.94 mmol, 10.00 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (14.00 mg, 0.09 mmol, 1.00 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **28n** with excess aldehyde (4.00 mg, 10 %, *Syn/Anti*: 0/100).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.73 (bs, 1H, OH), 3.74 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.3 Hz, H⁴), 4.23 (dd, 1H, ³J_{HH} = 3.3 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, H³), 4.89 (d, 1H, ³J_{HH} = 17.4 Hz, H¹), 5.08 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.7 Hz, H¹), 5.69 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 6.9 Hz, ³J_{HH} = 10.7 Hz, ³J_{HH} = 17.4 Hz, H²), 7.28-7.38 (m, 10H, H^{ar}), 7.57-7.60 (m, 5H, H^{ar}), 8.05-8.11 (m, 3H, H^{ar}).

Obtention of diols

General procedure for the deprotection of homoallylic alcohol: To a solution of protected homoallylic alcohol (1 eq) in anhydrous THF under inert atmosphere was added dropwise 1 M TBAF solution in THF (3 eq). The solution was stirred at room temperature for 20 h. Reaction was then quenched with water and the mixture was extracted with Et₂O. Organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

1-phenyl-but-3-ene-1,2-diol (**29a**)



$C_{10}H_{12}O_2$
MW = 164.20 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 90 %

By using general procedure: **28a** (50.00 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.54 mL, 0.54 mmol, 3.00 eq) in THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 60:40 as the eluent to afford **29a** as a colourless oil (26.00 mg, 90 %).

Syn

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 (br, 1H, OH), 2.50 (br, 1H, OH), 4.23-4.27 (m, 1H, H³), 4.52 (d, 1H, ³J_{HH} = 6.9 Hz, H⁴), 5.15-5.34 (m, 2H, H¹), 5.70-5.83 (m, 1H, H²), 7.32-7.39 (m, 5H, H^{ar}).

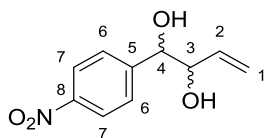
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 76.95 (C3), 77.57 (C4), 117.10 (C1), 126.99 (C7), 128.16 (C8), 128.42 (C6), 138.28 (C2), 140.13 (C5).

Anti

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.10 (br, 1H, OH), 2.80 (br, 1H, OH), 4.33-4.36 (m, 1H, H³), 4.78 (d, 1H, ³J_{HH} = 4.8 Hz, H⁴), 5.15-5.34 (m, 2H, H¹), 5.75-5.89 (m, 1H, H²), 7.32-7.39 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 76.50 (C3), 76.71 (C4), 117.93 (C1), 126.66 (C7), 127.97 (C8), 128.37 (C6), 135.81 (C2), 139.76 (C5).

1-(4-nitrophenyl)but-3-ene-1,2-diol (29b)



$C_{10}H_{11}NO_4$
MW = 209.19 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 83 %

By using general procedure: **28b** (19.30 mg, 92.40 μmol, 1.00 eq) and TBAF (16.10 μL, 0.14 mmol, 1.50 eq) in THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 50:50 as the eluent to afford **29b** as a colourless oil (16.00 mg, 83 %).

Syn

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (br, 1H, OH), 3.04 (br, 1H, OH), 4.21 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5.7 Hz, ³J_{HH} = 5.7 Hz, H³), 4.68 (d, 1H, ³J_{HH} = 5.7 Hz, H⁴), 5.22-5.30 (m, 2H, H¹), 5.72-5.85 (m, 1H, H²), 7.56 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁶), 8.22 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H⁷).

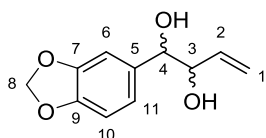
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 76.47 (C3), 76.95 (C4), 118.39 (C1), 123.48 (C7), 127.55 (C6), 135.77 (C2), 147.43 (C5), 147.68 (C8).

Anti

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.18 (br, 1H, OH), 2.75 (br, 1H, OH), 4.39 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 4.4 Hz, H³), 4.94 (d, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, H⁴), 5.22-5.30 (m, 2H, H¹), 5.72-5.85 (m, 1H, H²), 7.56 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁶), 8.22 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 75.53 (C3), 76.67 (C4), 118.97 (C1), 123.39 (C7), 127.89 (C6), 134.87 (C2), 147.12 (C5), 147.68 (C8).

1-benzo[1,3]dioxol-5-yl-but-3-ene-1,2-diol (29g)



$C_{11}H_{12}O_4$
MW = 208.21 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 40 % over three steps

By using general procedure: **28g** (43.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.40 mL, 0.40 mmol, 3.00 eq) in THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 60:40 as the eluent to afford **29g** as a colourless oil (11.00 mg, 40 % over three steps).

Syn

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 (br, 1H, OH), 2.49 (br, 1H, OH), 4.17-4.21 (m, 1H, H³), 4.43 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H⁴), 5.15-5.36 (m, 2H, H¹), 5.74 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 16.1 Hz, H²), 5.98 (s, 2H, H⁸), 6.77-6.82 (m, 2H, H^{ar}), 6.88 (m, 1H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 77.00 (C3), 77.42 (C4), 101.09 (C8), 107.31 (C6 or C10), 108.11 (C6 or C10), 117.12 (C1), 120.58 (C11), 134.07 (C5), 136.26 (C2), 147.40 (C7 or C9), 147.74 (C7 or C9).

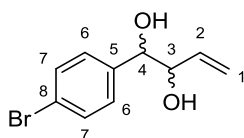
Anti

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.42 (br, 1H, OH), 2.77 (br, 1H, OH), 4.26-4.29 (m, 1H, H³), 4.66 (d, 1H, ³J_{HH} = 4.9 Hz, H⁴), 5.15-5.36 (m, 2H, H¹), 5.80-5.90 (m, 1H, H²), 5.98 (s, 2H, H⁸), 6.77-6.82 (m, 2H, H^{ar}), 6.88 (m, 1H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 76.34 (C3), 76.76 (C4), 101.09 (C8), 107.17 (C6 or C10), 108.08 (C6 or C10), 118.04 (C1), 120.24 (CH), 133.74 (C5), 135.98 (C2), 147.29 (C7 or C9), 147.76 (C7 or C9).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₁H₁₂O₄ [M+Na]⁺ m/z 231.0633, found m/z 231.0632.

1-(4-bromo-phenyl)-but-3-ene-1,2-diol (29i)



$C_{10}H_{11}BrO_2$
MW = 243.10 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 50 % over three steps

By using general procedure: **28i** (60.00 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.50 mL, 0.50 mmol, 3.00 eq) in THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 60:40 as the eluent to afford **29i** as a colourless oil (20.00 mg, 50 % over three steps).

Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.19 (br, 1H, OH), 2.95 (br, 1H, OH), 4.15-4.20 (m, 1H, H^3), 4.48 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.9 Hz, H^4), 5.16-5.30 (m, 2H, H^1), 5.68-5.79 (m, 1H, H^2), 7.25 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, H^{ar}), 7.50 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 76.89 (C3), 76.95 (C4), 117.63 (C1), 120.38 (C8), 128.72 (C6), 131.48 (C7), 136.02 (C2), 139.13 (C5).

Anti

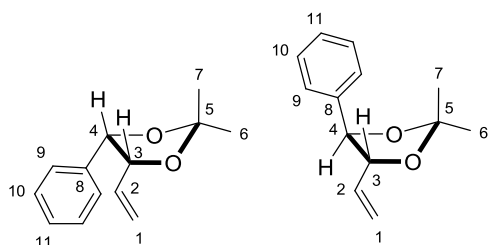
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.72 (br, 1H, OH), 2.62 (br, 1H, OH), 4.29-4.32 (m, 1H, H^3), 4.75 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 4.3 Hz, H^4), 5.16-5.30 (m, 2H, H^1), 5.75-5.89 (m, 1H, H^2), 7.24 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, H^{ar}), 7.49 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 75.83 (C3), 76.61 (C4), 118.32 (C1), 121.77 (C8), 128.41 (C6), 131.38 (C7), 135.41 (C2), 138.78 (C5).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 264.9840, found m/z 264.9842.

Determination of *Cis/Trans* proportion

2,2-dimethyl-4-phenyl-5-vinyl-1,3-dioxolane (30)



$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$
MW = 204.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 70 %

To a solution of **29a** (13.00 mg, 73.00 μmol , 1.00 eq) and 2,2-dimethoxypropane (0.10 mL, 0.73 mmol, 12.00 eq) in DCM (0.5 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (2.00 mg, 7.30 μmol , 0.10 eq) at room temperature. Mixture was allowed to stir a room temperature overnight. After this time, a saturated

solution of NaHCO_3 (2 mL) was added to neutralized the mixture. it was extracted with DCM. Organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **30** as a colourless oil (10.00 mg, 70 %, 60:40 mixture of *Trans/Cis* as determined by ^1H NMR spectroscopy).

Trans

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (s, 3H, H^6 or H^7), 1.61 (s, 3H, H^6 or H^7), 4.20 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, H^3), 4.67 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, H^4), 5.18-5.33 (m, 2H, H^1), 5.85-5.98 (m, 1H, H^2), 7.28-7.38 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.06 (C6 or C7), 27.12 (C6 or C7), 82.94 (C3), 84.69 (C4), 109.31 (C5), 119.35 (C1), 126.45 (C10), 128.18 (C11), 128.45 (C9), 133.86 (C2), 137.18 (C8).

Cis

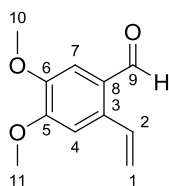
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.59 (s, 3H, H^6 or H^7), 1.69 (s, 3H, H^6 or H^7), 4.81-4.85 (dd, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.9 Hz, 1H, H^3), 5.00 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.9 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, H^4), 5.18-5.33 (m, 2H, H^1), 5.85-5.98 (m, 1H, H^2), 7.28-7.38 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 25.03 (C6 or C7), 27.39 (C6 or C7), 80.25 (C3), 80.75 (C4), 108.89 (C7), 117.97 (C1), 126.90 (C10), 127.67 (C11), 128.10 (C9), 134.96 (C2), 137.46 (C8).

Synthesis of aromatic aldehydes

General procedure for the Suzuki coupling: To a solution of the desired aryl bromide (1 eq) in isopropanol (0.3 M) under argon atmosphere were successively added vinyltrifluoroborate (1.2 eq), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.1 eq) and triethylamine (1.2 eq). Resulting mixture was refluxed 1.5 h. Water was then added to quenching the reaction. Mixture was extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography by using appropriate eluent afforded the desired product.

4,5-dimethoxy-2-vinylbenzaldehyde (37a)



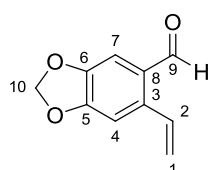
$C_{11}H_{12}O_3$
MW = 192.21 g·mol⁻¹
White powder
Mp = 160-165 °C
Yield: 76 %

By using general procedure: 4,5-dimethoxy-2-bromobenzaldehyde (0.15 g, 0.61 mmol, 1.00 eq), vinyltrifluoroborate (0.10 g, 0.73 mmol, 1.20 eq), PdCl₂(dppf) (4.50 mg, 6.12 μmol, 0.10 eq) and triethylamine (0.10 mL, 0.73 mmol, 1.20 eq) in isopropanol. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **37a** as a white powder (89.00 mg, 76 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.84 (s, 3H, H¹⁰ or H¹¹), 3.88 (s, 3H, H¹⁰ or H¹¹), 5.39 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.0 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, H¹), 5.54 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.0 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H¹), 6.88 (s, 1H, H⁴ or H⁷), 7.20 (s, 1H, H⁴ or H⁷), 7.35 (dd, 1H, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 10.16 (s, 1H, H⁹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 56.10 (C10 and C11), 108.90 (C4 or C7), 110.31 (C4 or C7), 118.72 (C1), 126.36 (C), 132.15 (C), 136.22 (C2), 148.97 (C), 153.89 (C), 189.93 (C9).

6-vinylbenzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehyde (37b)



$C_{10}H_8O_3$
MW = 176.17 g·mol⁻¹
White powder
Yield: 78 %

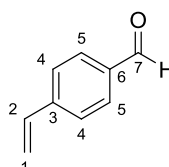
By using general procedure: 6-bromobenzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehyde (0.12 g, 0.52 mmol, 1.00 eq), vinyltrifluoroborate (80.00 mg, 0.62 mmol, 1.20 eq), PdCl₂(dppf) (3.80 mg, 5.24 μmol, 0.10 eq) and triethylamine (88.00 μL, 0.62 mmol, 1.20 eq) in isopropanol. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **37b** as a

white powder (72.00 mg, 78 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.47 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.9 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, H¹), 5.61 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.9 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H¹), 6.05 (s, 2H, H¹⁰), 6.96 (s, 1H, H⁴ or H⁷), 7.27 (s, 1H, H⁴ or H⁷), 7.40 (dd, 1H, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 10.91 (s, 1H, H⁹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 102.31 (C10), 106.90 (C4 or C7), 108.22 (C4 or C7), 119.35 (C1), 128.31 (C), 132.45 (C), 138.63 (C2), 148.28 (C), 152.89 (C), 189.74 (C9).

4-vinylbenzaldehyde (37c)



$C_{10}H_8O_3$
MW = 176.17 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 97 %

By using general procedure: *p*-bromobenzaldehyde (0.50 g, 2.70 mmol, 1.00 eq), vinyltrifluoroborate (0.43 g, 3.24 mmol, 1.20 eq), PdCl₂(dppf) (20.00 mg, 27.00 μmol, 0.10 eq) and triethylamine (0.45 mL, 3.24 mmol, 1.20 eq) in isopropanol. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **37c** as a colourless oil (0.34 g, 97 %).

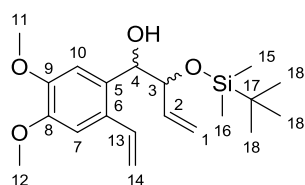
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.44 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.5 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, H¹), 5.92 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.5 Hz, ³J_{HH} = 17.6 Hz, H¹), 6.77 (dd, 1H, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 17.6 Hz, H²), 7.55 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H⁴), 7.85 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H⁴), 9.99 (s, 1H, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 117.46 (C1), 126.73 (CH), 130.08 (CH), 135.66 (C6), 135.88 (C2), 143.44 (C3), 191.71 (C7).

Isomerisation/allylboration sequence

General procedure for the isomerisation/allylboration: A mixture of 26 (1.00 eq) and Grubbs II (0.10 eq) in MeOH (0.075 M) was heated under microwaves (70 °C, 80 W) for 2 minutes. After this time, the solvent was evaporated and aldehyde was added to the residue with the minimum amount of DCM in the case of silyl group. For methoxy group the solvent was toluene. The mixture was stirred at reflux for 24 h. The solvent was then evaporated and the crude product was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-(4,5-dimethoxy-2-vinylphenyl)but-3-en-1-ol (**38a**)



$C_{20}H_{32}O_4Si$
MW = 364.55 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 62 %

By using general procedure: **26a** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (11.00 mg, 13.00 μmol, 0.10 eq) and **37a** (31.00 mg, 0.16 mmol, 1.20 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **38a** as a colourless oil (30.00 mg, 62 %).

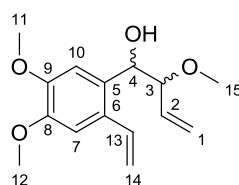
Syn

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -0.15 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), -0.05 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), 0.90 (s, 9H, H¹⁸), 3.04 (d, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, OH), 3.91 (s, 6H, H¹¹, H¹²), 4.19 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, H³), 4.83 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, H⁴), 5.11-5.25 (m, 3H, H¹, H¹⁴), 5.53 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.1 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H¹⁴), 5.85 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ³J_{HH} = 10.8 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.90 (dd, 1H, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 17.6 Hz, H¹³), 6.97 (s, 1H, H⁷ or H¹⁰), 7.00 (s, 1H, H⁷ or H¹⁰).

Anti

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.03 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), 0.02 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), 0.90 (s, 9H, H¹⁸), 3.04 (d, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, OH), 3.91 (s, 6H, H¹¹, H¹²), 4.27 (m, 1H, H³), 4.99 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 4.4 Hz, H⁴), 5.11-5.25 (m, 3H, H¹, H¹⁴), 5.53 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.1 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H¹⁴), 5.64 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 10.8 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.90 (dd, 1H, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 17.6 Hz, H¹³), 6.97 (s, 1H, H⁷ or H¹⁰), 7.00 (s, 1H, H⁷ or H¹⁰).

1-(4,5-dimethoxy-2-vinylphenyl)-2-methoxybut-3-en-1-ol (**38aa**)



$C_{15}H_{20}O_4$
MW = 264.32 g·mol⁻¹
Yellow oil
Yield: 37 %

By using general procedure: **26b** (40.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (17.00 mg, 0.02 mmol, 0.10 eq) and **37a** (46.60 mg, 0.24 mmol, 1.20 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 75:25 as the eluent to afford **38aa** as a yellow oil (18.30 mg, 37 %).

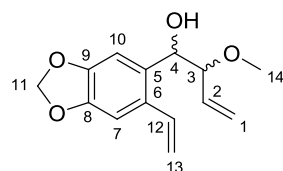
Syn

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.19 (bs, 1H, OH), 3.39 (s, 3H, H¹⁵), 3.91 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 3.92 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 4.90 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H³), 5.09-5.13 (m, 1H, H⁴), 5.16-5.29 (m, 2H, H¹), 5.47-5.75 (m, 3H, H², H¹⁴), 6.96-7.05 (m, 3H, H¹³, H^{ar}).

Anti

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.19 (bs, 1H, OH), 3.35 (s, 3H, H¹⁵), 3.91 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 3.92 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 4.90 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H³), 5.09-5.13 (m, 1H, H⁴), 5.16-5.29 (m, 2H, H¹), 5.47-5.75 (m, 3H, H², H¹⁴), 6.96-7.05 (m, 3H, H¹³, H^{ar}).

2-methoxy-1-(6-vinylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)but-3-en-1-ol (**38ba**)



$C_{15}H_{20}O_4$
MW = 264.32 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 33 %

By using general procedure: **26b** (60.00 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (25.50 mg, 0.03 mmol, 0.10 eq) and **38b** (69.40 mg, 0.39 mmol, 1.30 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **38ba** as a colourless oil (25.00 mg, 33 %).

Syn

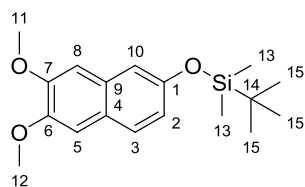
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.38 (s, 3H, H¹⁴), 3.71 (bs, 1H, OH), 5.06-5.29 (m, 4H, H¹, H³, H⁴), 5.44-5.74 (m, 3H, H², H¹³), 5.96 (s, 2H, H¹¹), 6.94-7.03 (m, 3H, H^{ar}, H¹²).

Anti

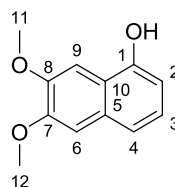
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.38 (s, 3H, H¹⁴), 3.71 (bs, 1H, OH), 4.82-4.86 (m, 1H, H³), 5.06-5.29 (m, 3H, H¹, H⁴), 5.44-5.74 (m, 3H, H², H¹³), 5.96 (s, 2H, H¹¹), 6.94-7.03 (m, 3H, H^{ar}, H¹²).

General procedure for the RCM/deshydration sequence: To a solution of the desired homoallylic alcohol (1.00 eq) in toluene (0.01 M) was added Grubbs II (0.07 eq). Resulting mixture was heated at 80 °C for 2 h. After this time, APTS (0.10 eq) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. All volatiles were removed under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

Compounds (39a) and (40a)



$C_{18}H_{26}O_3Si$
MW = 318.48 g·mol⁻¹
Brown powder
Mp = 120-125 °C
Yield: 49 %



$C_{12}H_{12}O_3$
MW = 204.22 g·mol⁻¹
Brown powder
Mp = 95-100 °C
Yield: 27 %

By using general procedure: **38aa** (30.00 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (5.20 mg, 6.17 μmol, 0.07 eq) and APTS (1.60 mg, 8.32 μmol, 0.10 eq) in toluene. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **39a** and **40a** as a brown powder (12.60 mg of **39a**, 49 % over two steps, 5.90 mg of **40a**, 27 % over two steps)

tert-butyl(6,7-dimethoxynaphthalen-2-yloxy)dimethylsilane (39a)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.26 (s, 6H, H¹³), 1.04 (s, 9H, H¹⁵), 3.99 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 4.01 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 7.03 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H²), 7.01 (s, 1H, H⁵ or H⁸), 7.08 (s, 1H, H⁵ or H⁸), 7.10 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H¹⁰), 7.63 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H³).

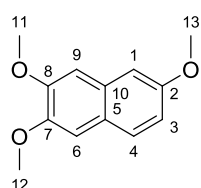
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.31 (C13), 18.26 (C14), 25.74 (C15), 55.81 (C11 and C12), 105.40 (C), 106.32 (CH), 114.22 (CH), 119.81 (CH), 124.55 (CH), 127.56 (CH), 130.39 (C), 147.95 (C), 149.82 (C), 152.47 (C).

6,7-dimethoxynaphthalen-1-ol (40a)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.02 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 4.05 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 5.32 (bs, 1H, OH), 6.70 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, H²), 7.12 (s, 1H, H⁶ or H⁹), 7.20 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 8.1 Hz, H³), 7.30 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, H⁴), 7.49 (s, 1H, H⁶ or H⁹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.82 (C11 or C12), 55.90 (C11 or C12), 100.63 (CH), 106.24 (CH), 107.34 (CH), 112.89 (C), 119.21 (CH), 124.15 (CH), 130.78 (C), 149.06 (C), 149.98 (C), 150.05 (C).

2,3,6-trimethoxynaphthalene (39aa)



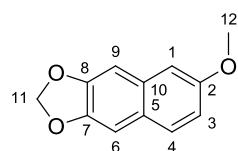
$C_{13}H_{14}O_3$
MW = 218.25 g·mol⁻¹
White powder
Mp = 80-85 °C
Yield: 48 %

By using general procedure: **38aa** (18.30 mg, 0.07 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (4.40 mg, 5.19 μmol, 0.07 eq) and APTS (1.50 mg, 7.75 μmol, 0.10 eq) in toluene. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 85:15 as the eluent to afford **39aa** as a white powder (8.30 mg, 48 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.92 (s, 3H, H¹¹ or H¹² or H¹³), 4.01 (s, 3H, H¹¹ or H¹² or H¹³), 4.02 (s, 3H, H¹¹ or H¹² or H¹³), 7.03 (d, 1H, ³J_{HH} = 9.0 Hz, H³), 7.08 (s, 2H, H^{ar}), 7.10 (s, 1H, H^{ar}), 7.61 (d, 1H, ³J_{HH} = 9.0 Hz, H⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 54.30 (CH₃), 54.82 (CH₃), 104.51 (CH), 104.65 (CH), 105.52 (CH), 115.17 (CH), 123.11 (C), 126.77 (CH), 129.10 (C), 146.54 (C), 146.78 (C), 155.66 (C).

2,3,6-trimethoxynaphthalene (39ba)



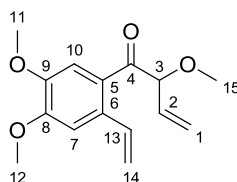
$C_{13}H_{14}O_3$
MW = 218.25 g·mol⁻¹
White powder
Yield: 48 %

By using general procedure: **38ba** (10.00 mg, 0.04 mmol, 1.00 eq), Grubbs II (2.56 mg, 3.02 μmol, 0.07 eq) and APTS (0.8 mg, 4.10 μmol, 0.10 eq) in toluene. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 85:15 as the eluent to afford **39ba** as a white powder (4.00 mg, 48 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.90 (s, 3H, H^{12}), 6.03 (s, 2H, H^{11}), 6.93 (s, 1H, H^{ar}), 7.14 (s, 1H, H^{ar}), 7.40 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H^3), 7.50 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H^4), 7.63 (s, 1H, H^{ar}).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =

General procedure for the oxidation: To a solution of Dess-Martin periodinane (DMP) (1.9 eq) in DCM (0.036 M) at 0 °C were added the desired homoallylic alcohol (1.0 eq) and pyridine (4.0 eq). Resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 30 min. The mixture was then diluted with Et_2O and filtered through celite. The residual solide was washed with Et_2O and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

1-(4,5-dimethoxy-2-vinylphenyl)-2-methoxybut-3-en-1-one (41a)

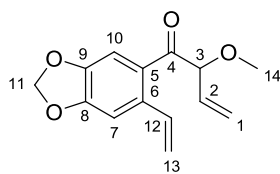


$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$
 MW = 262.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 51 %

By using general procedure: **38aa** (20.00 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq), DMP (64.20 mg, 0.15 mmol, 1.90 eq) and pyridine (24.50 μL , 0.30 mmol, 4.00 eq) in DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 75:25 as the eluent to afford **41a** as a colourless oil (10.00 mg, 51 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.43 (s, 3H, H^{15}), 3.92 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 3.98 (s, 3H, H^{11} or H^{12}), 4.77 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$ Hz, H^3), 5.30-5.63 (m, 4H, H^1 and H^{14}), 5.87-5.98 (m, 1H, H^2), 7.06 (s, 1H, H^7 or H^{10}), 7.12 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.4$ Hz, H^{13}), 7.31 (s, 1H, H^7 or H^{10}).

2-methoxy-1-(6-vinylbenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)but-3-en-1-one (41b)

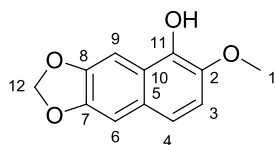


$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$
 MW = 246.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 54 %

By using general procedure: **38ba** (15.00 mg, 0.06 mmol, 1.00 eq), DMP (51.30 mg, 0.12 mmol, 1.90 eq) and pyridine (20.00 μL , 0.24 mmol, 4.00 eq) in DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 90:10 as the eluent to afford **41b** as a colourless oil (8.00 mg, 54 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.41 (s, 3H, H^{14}), 4.71-4.73 (m, 1H, H^3), 5.26-5.68 (m, 4H, H^1 and H^{13}), 5.82-5.93 (m, 1H, H^2), 6.05 (s, 2H, H^{11}), 7.00 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, H^{12}), 7.06 (s, 1H, H^7 or H^{10}), 7.19 (s, 1H, H^7 or H^{10}).

6-methoxynaphtho[2,3-d][1,3]dioxol-5-ol (42b)



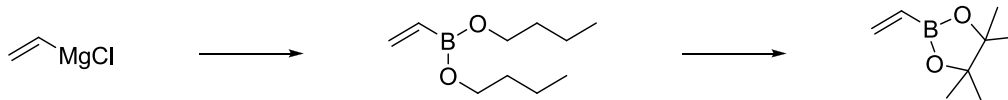
$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_4$
 MW = 218.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 White powder
 Yield: 49 %

To a solution of **41b** (8.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq) in toluene (0.01 M) was added Hoveyda Grubbs II (2.10 mg, 3.25 μmol , 0.10 eq). The resulting mixture was heated at 80 °C for 2 h. All volatiles were then removed under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by

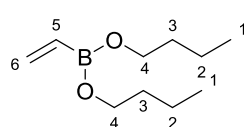
using Cyclohexane/ EtOAc 80:20 as the eluent to afford **42b** as a white powder (3.50 mg, 49 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.90 (s, 3H, H^1), 6.09 (bs, 1H, OH), 6.15 (s, 2H, H^{12}), 6.93 (s, 1H, H^{ar}), 7.49 (s, 1H, H^{ar}), 7.53 (s, 1H, H^{ar}), 7.63 (s, 1H, H^{ar}).

Preparation of the vinyl pinacol boronate



dibutyl vinylboronate (**43**)



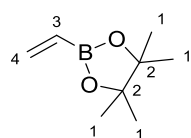
$C_{10}H_{21}BO_2$
MW = 184.08 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 55 %

To a solution of freshly distilled trimethyl borate (14.00 mL, 0.12 mol, 1.00 eq) in anhydrous THF (120 mL) at -78 °C was added dropwise 1.6 M vinylmagnesium chloride (78.30 mL, 0.12 mol, 1.00 eq). The resulting mixture was allowed to stir from -78 °C to room temperature overnight. After this time,

the mixture was cooled to -60 °C before the successive addition of water (20 mL), phenothiazine (50 mg) and 3 N HCl (100 mL). The mixture was allowed to stir from -60 °C to room temperature. After 1 h, the entire solid was completely dissolved and Et₂O (100 mL) was added. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with *n*-butanol. The combined organic phases were neutralized with a saturated solution of Na₂CO₃, washed with brine dried over MgSO₄ and Et₂O was evaporated at the rotary evaporator. The resulting solution was distilled under atmospheric pressure to remove THF and next under reduced pressure (0.1 atm) to remove *n*-butanol (~40 °C), the crude product is finally distilled to afford **43** as a colourless oil (12.00 g, 55 %, T^{eb} = 95 °C under 0.1 atm).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (t, 6H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H¹), 1.33-1.46 (m, 4H, H²), 1.53-1.62 (m, 4H, H³), 3.90 (t, 4H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, H⁴), 5.90-6.14 (m, 3H, H⁵, H⁶).

4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane (**44**)



$C_8H_{15}BO_2$
MW = 154.01 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 85 %

To a solution of **43** (7.20 mL, 32.00 mmol, 1.00 eq) in anhydrous Et₂O (75 mL) was added pinacol (5.50 g, 35.00 mol, 1.10 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature during 48 h. After this time, water was added to the mixture, the organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure

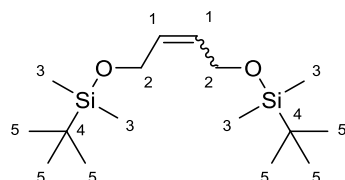
(more than 0.6 atm). Crude was purified by column chromatography by using pentane as the eluent to afford **44** as a colourless oil (4.15 g, 85 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 12H, H¹), 5.82-6.21 (m, 3H, H³, H⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.76 (C1), 83.30 (C2), 137.01 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.65.

bis *tert*-butyl (*cis*-2-butene-1,4-dioxy)silane (**45**)



$C_{16}H_{36}O_2Si_2$
MW = 316.63 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: quant

To a solution of *Cis*-2-butene-1,4-diol (1.50 g, 0.017 mol, 1.00 eq) in anhydrous DCM (15 mL) at 0 °C were added imidazole (4.63 g, 0.068 mol, 4.00 eq) and a solution of TBSCl (5.87 g, 0.037 mol, 2.20 eq) in DCM (5 mL). The reaction mixture was stirred for 72 h at room temperature and was next quenched with

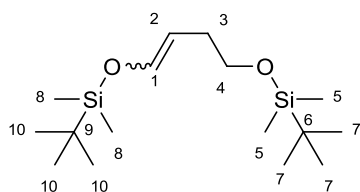
water. After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **45** as a colourless oil (5.40 g, quantitative yield, only *Z* isomer as determined by ¹H NMR spectroscopy).

Z

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 12H, H³), 0.92 (s, 18H, H⁵), 4.25 (dd, 4H, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, H²), 5.57 (dt, 2H, ³J_{HH} = 3.4 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, H¹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.20 (C3), 18.32 (C4), 25.92 (C5), 59.62 (C2), 130.17 (C1).

2,2,3,3,10,10,11,11-octamethyl-4,9-dioxa-3,10-disiladodec-5-ene (46)



$C_{16}H_{36}O_2Si_2$
MW = 316.63 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 90 %

To a solution of **45** (50.00 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) in dry toluene (0.2 M) were added successively **44** (61.00 mg, 0.39 mmol, 2.50 eq) and Grubbs II (13.00, 15.80 μmol, 0.03 eq). The resulting mixture was heated at reflux for 20 h. After this time, toluene was removed under reduced pressure and crude

product was purified on column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **46** as a colourless oil (45.00 mg, 90 %, *E/Z*: 34/66 as determined by ¹H NMR spectroscopy).

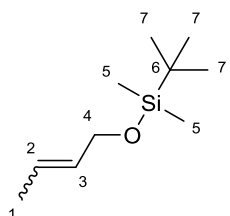
E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.06 (s, 6H, H⁵ or H⁸), 0.14 (s, 6H, H⁵ or H⁸), 0.91 (s, 9H, H⁷ or H¹⁰), 0.93 (s, 9H, H⁷ or H¹⁰), 2.08-2.15 (m, 2H, H³), 3.55-3.64 (m, 2H, H⁴), 4.48 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 11.9 Hz, H²), 6.29 (dd, 1H, ³J_{HH} = 11.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, H¹).

Z

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.07 (s, 6H, H⁵ or H⁸), 0.15 (s, 6H, H⁵ or H⁸), 0.92 (s, 9H, H⁷ or H¹⁰), 0.94 (s, 9H, H⁷ or H¹⁰), 2.30-2.37 (m, 2H, H³), 3.55-3.64 (m, 2H, H⁴), 4.48 (dt, 1H, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H²), 6.24 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H¹).

tert-butyl(but-2-enyloxy)dimethylsilane (47)



$C_{10}H_{22}OSi$
MW = 186.37 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 60 %

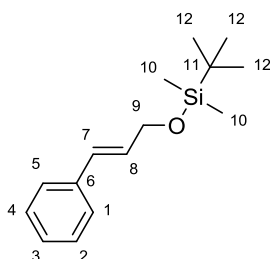
To a solution of crotyl alcohol (0.50 g, 6.93 mmol, 1.00 eq) in anhydrous DCM (5 mL) at 0 °C was added imidazole (0.94 g, 14.00 mmol, 2.00 eq) and a solution of TBSCl (1.20 g, 7.63 mmol, 1.10 eq), in DCM (3 mL). The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature and was next quenched with. After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic phases were washed with brine.

dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography by using Cyclohexane as the eluent to afford **47** as a colourless oil (0.77 g, 60 %, 85/15 mixture of isomers).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.08 (s, 6H, H⁵), 0.09 (s, 6H, H⁵), 0.92 (s, 18H, H⁷), 1.64 (dd, 3H, ³J_{HH} = 5.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, H¹), 1.70 (dd, 3H, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, H¹), 4.11-4.13 (m, 2H, H⁴), 4.25-4.27 (m, 2H, H⁴), 5.51-5.73 (m, 4H, H², H³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.17 (C5), -2.97 (C5), 13.05 (C1), 17.61 (C1), 18.37 (C6), 18.43 (C6), 25.68 (C7), 25.98 (C7), 59.15 (C4), 64.00 (C4), 124.93 (C2), 126.10 (C2), 130.38 (C3), 130.41 (C3).

tert-butyl(cinnamyloxy)dimethylsilane (48)



$C_{15}H_{24}OSi$
MW = 248.44 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 87 %

To a solution of (*E*)-cinnamyl alcohol (0.50 g, 3.72 mmol, 1.00 eq) in anhydrous DCM (3 mL) at 0 °C was added imidazole (0.50 g, 7.45 mmol, 2.00 eq) and a solution of TBSCl (0.64 g, 4.09 mmol, 1.10 eq) in DCM (3 mL). The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature and was next quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄,

filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography by using Cyclohexane as the eluent to afford **48** as a colourless oil (0.80 g, 87 %).

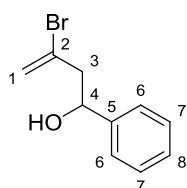
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.12 (s, 6H, H¹⁰), 0.95 (s, 9H, H¹²), 4.36 (dt, 2H, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H⁹), 6.29 (dt, 1H, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 15.8 Hz, H⁸), 6.60 (dt, 1H, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H⁷), 7.21-7.41 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -5.08 (C10), 18.52 (C11), 26.05 (C12), 63.93 (C9), 126.44 (CH), 127.36 (CH), 128.55 (CH), 129.21 (CH), 129.53 (CH), 137.18 (C6).

Attempts to develop a RCM/isomerisation sequence

General procedure for the preparation of homoallylic alcohol: To a suspension of tin powder and 2,3-dibromopropene in 1:1 mixture of Et_2O and water, a few drops of HBr (48 % in H_2O) were added. After addition of the corresponding aldehyde, the reaction mixture was stirred vigorously overnight at room temperature. After quenching with H_2O , the reaction mixture was extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography afforded the desired product.

3-bromo-1-phenylbut-3-en-1-ol (49b)



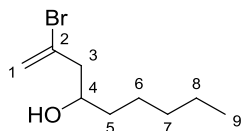
$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}$
MW = 227.10 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 95 %

By using general procedure: tin (0.84 g, 7.06 mmol, 1.50 eq) in a 1:1 mixture of Et_2O and water (20 mL), twenty drops of HBr (48 % in H_2O), 2,3-dibromopropene (1.38 mL, 14.10 mmol, 3.00 eq) and benzaldehyde (0.48 mL, 4.71 mmol, 1.00 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 80:20 as the eluent to afford **49b** as a colourless oil (1.10 g, 95 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.19 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, OH), 2.74-2.91 (m, 2H, H^3), 5.03-5.08 (m, 1H, H^4), 5.56 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^1), 5.70 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^1), 7.32-7.41 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 51.32 (C3), 71.62 (C4), 120.04 (C1), 125.85 (C7), 127.89 (C8), 128.56 (C6), 130.11 (C2), 142.85 (C5).

2-bromo-non-1-en-4-ol (49c)



$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BrO}$
MW = 221.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 90 %

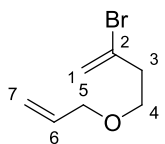
By using general procedure: tin (1.42 g, 12.00 mmol, 1.50 eq) in a 1:1 mixture of Et_2O and water (40 mL), thirty drops of HBr (48 % in H_2O), 2,3-dibromopropene (2.35 mL, 24.00 mol, 3.00 eq) and hexanal (0.98 mL, 7.98 mmol, 1.00 eq). Crude was purified by column chromatography by using

Cyclohexane/ EtOAc 80:20 as the eluent to afford **49c** as a colourless oil (1.60 g, 90 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, H^9), 1.25-1.37 (m, 4H, H^7 , H^8), 1.44-1.50 (m, 4H, H^5 , H^6), 1.99-2.02 (m, 1H, OH), 2.46-2.59 (m, 2H, H^3), 3.90-3.92 (m, 1H, H^4), 5.52 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^1), 5.69 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^1).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.04 (C9), 22.61 (C8), 25.27 (C7), 31.77 (C6), 36.35 (C5), 49.39 (C3), 69.03 (C4), 119.49 (C1), 130.91 (C2).

4-(allyloxy)-2-bromobut-1-ene (50a)



$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrO}$
MW = 191.07 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 80 %

To a round bottom flask containing pre-washed 60 % dispersion in oil NaH (0.40 g, 9.93 mmol, 3.00 eq) in anhydrous THF under inert atmosphere was added 3-bromo-3-buten-1-ol (0.33 mL, 3.31 mmol, 1.00 eq) at 0 °C. 30 min later was added dropwise allylbromide (0.34 mL, 3.97 mmol, 1.20 eq). Mixture was allowed to stir at room

temperature overnight. Water was then added to quench the reaction and the mixture was extracted with Et_2O . Organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Pentane/ Et_2O 90:10 as the eluent to afford **50a** as a colourless oil (0.50 g, 80 %).

Caution: This product is smelly and volatile.

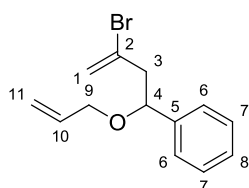
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.71 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.4 Hz, H^3), 3.63 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.4 Hz, H^4), 4.01-4.03 (m, 2H, H^5), 5.18-5.22 (m, 1H, H^7), 5.29 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 3.0 Hz, H^7), 5.49 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, H^1), 5.68 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, H^1), 5.92 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 11.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, H^6).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 47.12 (C3), 67.61 (C4), 71.97 (C5), 117.17 (C1 or C7), 118.41 (C1 or C7), 130.67 (C2), 134.60 (C6).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 212.9891 found 212.9893.

General procedure for the alkylation: To a solution of the alcohol (1.00 eq) in Et_2O were added allyl bromide (1.50 eq) and silver oxide (3.00 eq). The mixture was protected from light and refluxed 48 h. The mixture was then filtered through celite. The solvent was next evaporated and the crude product was purified by column chromatography appropriate eluent.

1-(1-(allyloxy)-3-bromobut-3-enyl)benzene (50b)



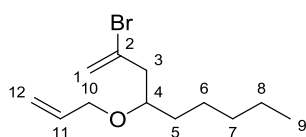
$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}$
MW = 267.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 55 %

By using general procedure: **49b** (1.00 g, 4.40 mmol, 1.00 eq) in Et_2O (10 mL), allyl bromide (0.57 mL, 6.60 mmol, 1.50 eq) and silver oxide (3.00 g, 13.20 mmol, 3.00 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 90:10 as the eluent to afford **50b** as a colourless oil (0.60 g, 55 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.66-3.01 (m, 2H, H^3), 3.81-4.01 (m, 2H, H^9), 4.68 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.9 Hz, H^4), 5.19 (dd, $^2J_{\text{HH}}$ = 0.9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, H^{11}), 5.27 (dd, $^2J_{\text{HH}}$ = 0.9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, H^{11}), 5.45 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^1), 5.57 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^1), 5.97-5.99 (m, 1H, H^{10}), 7.28-7.41 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 50.11 (C3), 69.81 (C9), 78.74 (C4), 117.02 (C11), 119.26 (C1), 126.73 (C7), 127.89 (C8), 128.49 (C6), 130.05 (C2), 134.67 (C10), 141.02 (C5).

4-(allyloxy)-2-bromonon-1-ene (50c)



$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BrO}$
MW = 261.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 75 %

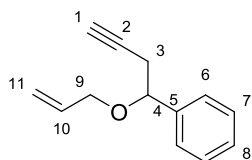
By using general procedure: **49c** (0.80 g, 3.61 mmol, 1.00 eq) in Et_2O (5 mL), allyl bromide (0.47 mL, 0.54 mmol, 1.50 eq) and silver oxide (2.50 g, 0.10 mol, 3.00 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 90:10 as the eluent to afford **50c** as a

colourless oil (0.97 g, 75 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, H^9), 1.30-1.55 (m, 8H, H^{5-8}), 2.49 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 14.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.5 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.8 Hz, H^3), 2.69 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 14.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.8 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.6 Hz, H^3), 3.66 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.8 Hz, H^4), 4.05 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.0 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.8 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, H^{10}), 5.17 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.8 Hz, H^{12}), 5.29 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, H^{12}), 5.47 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.5 Hz, H^1), 5.66 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.5 Hz, H^1), 5.92 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, H^{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.04 (C9), 22.60 (C8), 24.86 (C7), 31.88 (C6), 33.83 (C5), 46.72 (C3), 70.67 (C4 or C10), 76.71 (C4 or C10), 116.74 (C12), 118.82 (C1), 131.22 (C2), 135.17 (C11).

1-(1-(allyloxy)but-3-ynyl)benzene (51b)



$C_{13}H_{14}O$
MW = 186.25 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 50 %

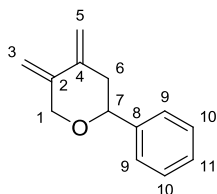
To prewashed sodium hydride (0.50 g, 12.00 mmol, 3.00 eq) in anhydrous THF (20 mL) was added dropwise a solution of **49b** (0.90 g, 3.96 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3 mL). The mixture was stirred 30 minutes at room temperature before dropwise addition of allyl bromide (0.45 mL, 5.14 mmol, 1.30

eq). The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was next quenched with water. The mixture was extracted with Et₂O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by flash chromatography by using Cyclohexane as the eluent to afford this by product as a pale yellow oil (0.36 g, 50 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.99 (br, 1H, H¹), 2.54-2.79 (m, 2H, H³), 3.82-4.03 (m, 2H, H⁹), 4.51 (t, 1H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, H⁴), 5.19 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.3 Hz, H¹¹), 5.28 (d, 1H, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H¹¹), 5.86-5.99 (m, 1H, H¹⁰), 7.32-7.38 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.04 (C3), 69.60 (C9), 70.16 (C1), 79.32 (C4), 80.79 (C2), 116.80 (C11), 126.70 (C7), 127.96 (C8), 128.33 (C6), 134.61 (C10), 140.73 (C5).

4,5-dimethylene-2-phenyl-tetrahydro-pyran (52)



$C_{13}H_{14}O$
MW = 186.25 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 60 %

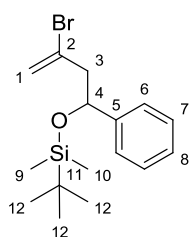
To a solution of **50b** (80.00 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq) in DMSO (2 mL) was added bispinacolatodiboron (0.17 g, 0.67 mmol, 3.00 eq), PdCl₂(dppf) (5.00 mg, 6.72 μ mol, 0.03 eq) and potassium acetate (65.00 mg, 0.67 mmol, 3.00 eq). The mixture was heated at 50 °C for 6 h. Water was then added to quench the reaction and the mixture was extracted with Et₂O. Organic phase was

washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **52** as a colourless oil (25.00 mg, 60 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.51-2.56 (m, 2H, H⁶), 4.25-4.29 (m, 1H, H⁷), 4.39-4.53 (m, 2H, H¹), 4.87-4.90 (m, 2H, H⁵), 5.22-5.24 (m, 2H, H³), 7.30-7.43 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 42.43 (C6), 72.21 (C1), 79.76 (C7), 109.03 (C3 or C5), 110.01 (C3 or C5), 125.88 (C10), 127.71 (C11), 128.45 (C9), 141.85 (C8), 143.69 (C2 or C4), 143.77 (C2 or C4).

(3-bromo-1-phenylbut-3-enyloxy)(tert-butyl)dimethylsilane (53)



$C_{16}H_{25}BrOSi$
MW = 341.36 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: quant

To a solution of **49b** (0.50 g, 2.20 mmol, 1.00 eq) in DCM (5 mL) was added imidazole (0.30 g, 4.40 mmol, 2.00 eq). The mixture was next cooled to 0 °C before dropwise addition of TBSCl (0.38 g, 2.42 mmol, 1.10 eq) diluted in the minimum amount of DCM. The reaction mixture was stirred for 72 h at room temperature and was next quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic phases were

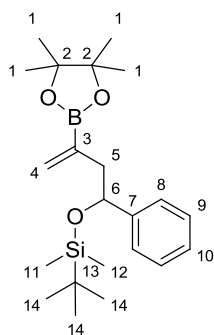
washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **53** as a colourless oil. It was used without any further purification (0.75 g, quantitative yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -0.06 (s, 3H, H⁹ or H¹⁰), 0.15 (s, 3H, H⁹ or H¹⁰), 0.96 (s, 9H, H¹²), 2.63-2.90 (m, 2H, H³), 5.03 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H⁴), 5.49 (d, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, H¹), 5.60 (d, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, H¹), 7.28-7.43 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.87 (C9 or C10), -4.57 (C9 or C10), 18.27 (C11), 25.90 (C12), 53.42 (C3), 72.61 (C4), 119.54 (C1), 125.93 (C7), 127.35 (C8), 128.19 (C6), 130.72 (C2), 144.35 (C5).

HRMS ASAP (+), 100 °C, calculated for C₁₆H₂₅BrOSi [M+H]⁺ m/z 339.0779 found 339.0782.

***tert*-butyldimethyl(1-phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)but-3-enyloxy)silane (**54**)**



C₂₂H₃₇BO₃Si
MW = 388.42 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 90 %

To a solution of **53** (0.75 g, 2.19 mmol, 1.00 eq) in anhydrous toluene (18 mL) under inert atmosphere was added bispinacolatodiboron (0.67 g, 2.63 mmol, 1.20 eq), PdCl₂(PPh₃)₂ (46.00 mg, 65.70 μmol, 0.03 eq), triphenylphosphine (34.00 mg, 0.13 mmol, 0.06 eq) and PhOK (0.44 g, 3.28 mmol, 1.50 eq). The mixture was heated at 50 °C and stirred for 6 h. After this time, the reaction was quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified

by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **54** as a colourless oil (0.75 g, 90 %).

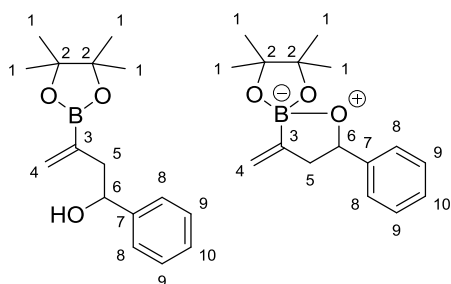
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = -0.11 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.03 (s, 3H, H¹¹ or H¹²), 0.89 (s, 9H, H¹⁴), 1.28 (s, 12H, H¹), 2.46-2.59 (m, 2H, H⁵), 4.82 (t, 1H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, H⁶), 5.56 (d, 1H, ²J_{HH} = 3.0 Hz, H⁴), 5.84 (d, 1H, ²J_{HH} = 3.0 Hz, H⁴), 7.20-7.33 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.72 (C11 or C12), -4.63 (C11 or C12), 18.28 (C13), 24.83 (C1), 24.91 (C1), 25.93 (C14), 47.59 (C5), 74.62 (C6), 83.30 (C2), 126.16 (C9), 126.64 (C10), 127.77 (C8), 132.77 (C3), 145.62 (C7).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.84.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₂H₃₇BO₃Si [M+Na]⁺ m/z 411.2502 found 411.2504.

1-phenyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-but-3-en-1-ol (55**)**



C₁₆H₂₃BO₃
MW = 274.16 g·mol⁻¹
Colourless oil
Conversion: quant

To a solution of **54** (80.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF under inert atmosphere was added 1 M TBAF solution in THF (0.26 mL, 0.27 mmol, 1.30 eq). Mixture was allowed to stir at room temperature for 20 h. After this time, water was added to quench the reaction. The mixture was next extracted with Et₂O. Organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and

concentrated under reduced pressure to afford **55**.

Caution: This compound is not stable on silica gel that is why it was used without any further purification.

Not coordinated:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (s, 12H, H¹), 2.53-2.72 (m, 3H, H⁵, OH), 4.81 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁶), 5.69 (d, 1H, ²J_{HH} = 2.1 Hz, H⁴), 5.94 (d, 1H, ²J_{HH} = 2.1 Hz, H⁴), 7.25-7.40 (m, 5H, H^{ar}).

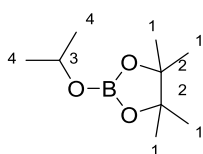
¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.76.

Coordinated:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (s, 12H, H¹), 2.53-2.72 (m, 2H, H⁵), 4.81 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁶), 5.20 (br, 1H, H⁴), 5.33 (d, 1H, ²J_{HH} = 4.1 Hz, H⁴), 7.25-7.40 (m, 5H, H^{ar}).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 20.61

2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (56**)**



C₉H₁₉BO₃
MW = 186.05 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 82 %

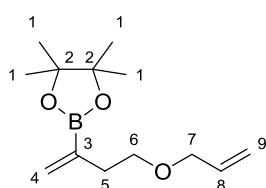
To a solution of boric acid (2.63 g, 42.00 mmol, 1.00 eq) in toluene (75 mL) was added isopropanol (20.00 mL) and pinacol (5.00 g, 42.00 mmol, 1.00 eq). The mixture equipped with a Dean-stark apparatus is heated at 150 °C for 3 h. After this time, toluene is removed under atmospheric pressure. Crude is distilled at 80 °C

under a reduced pressure of 20 Torr. **56** is obtained as a colourless oil (6.52 g, 82 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (d, 6H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.1 Hz, H^4), 1.26 (s, 12H, H^1), 4.34 (sept, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.1 Hz, H^3).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.32 (C4), 24.56 (C1), 67.32 (C3), 82.43 (C2).
 ^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.86.

*General procedure for the borylation: To a solution of bromo derivative compound (1.00 eq) in anhydrous Et_2O (0.1 M) at -78°C under inert atmosphere was added 1.7 M solution in pentane $t\text{BuLi}$ (2.20 eq). The mixture was stirred 1 h at -78°C before the addition of **56** (1.20 eq). Mixture was allowed to heat progressively to room temperature and was stirred 3 h, after this time, the reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The mixture was extracted with Et_2O . The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.*

2-(4-(allyloxy)but-1-en-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**51a**)



$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BO}_3$
 MW = 238.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 90 %

By using general procedure: **50a** (45.00 mg, 0.23 mmol, 1.00 eq) in anhydrous Et_2O (0.1 M), 1.7 M solution in pentane $t\text{BuLi}$ (0.40 mL, 0.69 mmol, 2.20 eq), **56** (70.00 μL , 0.34 mmol, 1.20 eq). Crude was purified by column chromatography on silica gel by using pentane/ Et_2O 90:10 as the eluent to afford the desired compound as a colourless oil

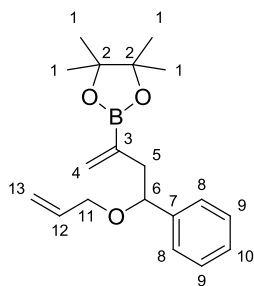
(70.00 mg, 90 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (s, 12H, H^1), 2.46 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.0 Hz, H^5), 3.53 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.0 Hz, H^6), 3.99 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.6 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^7), 5.18 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.2 Hz, H^9), 5.28 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, H^9), 5.71 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 3.2 Hz, H^4), 5.86 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 3.2 Hz, H^4), 5.87-6.00 (m, 1H, H^8).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.76 (C1), 35.74 (C5), 69.95 (C6), 71.68 (C7), 83.41 (C2), 113.45 (C4), 116.64 (C9), 131.05 (C8), 135.12 (C3).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.80.

2-(4-(allyloxy)-4-phenylbut-1-en-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**51b**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BO}_3$
 MW = 314.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 80 %

By using general procedure: **50b** (0.20 g, 0.75 mmol, 1.00 eq) in anhydrous Et_2O (0.1 M), 1.7 M solution in pentane $t\text{BuLi}$ (0.97 mL, 1.65 mmol, 2.20 eq) and **56** (0.18 mL, 0.89 mmol, 1.20 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 90:10 as the eluent to afford **51b** as a colourless oil (0.19 g, 80 %).

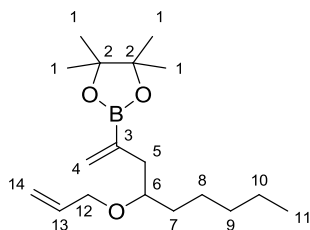
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (s, 6H, H^1), 1.27 (s, 6H, H^1), 2.48-2.54 (m, 1H, H^5), 2.67-2.74 (m, 1H, H^5), 3.74-3.81 (m, 1H, H^{11}), 3.89-3.95 (m, 1H, H^{11}), 4.50 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.5 Hz, H^6), 5.13 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 3.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, H^{13}), 5.25 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 3.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, H^{13}), 5.58 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 3.0 Hz, H^4), 5.81 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 3.0 Hz, H^4), 5.81-5.96 (m, 1H, H^{12}), 7.26-7.34 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.78 (C1), 24.82 (C1), 44.19 (C5), 69.46 (C11), 81.07 (C6), 83.32 (C2), 116.42 (C13), 126.98 (C9), 127.29 (C10), 128.16 (C8), 131.67 (C4), 135.22 (C12), 142.43 (C7).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.98.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 337.1950 found 337.1949.

2-(4-(allyloxy)non-1-en-2-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**51c**)



$C_{18}H_{33}BO_3$
MW = 308.26 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 72 %

By using general procedure: **50c** (0.45 g, 1.72 mmol, 1.00 eq) in anhydrous Et₂O (0.1 M), 1.7 M solution in pentane tBuLi (2.15 ml, 3.44 mmol, 2.00 eq) and **56** (0.42 mL, 2.00 mmol, 1.20 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **51c** as a colourless oil (0.38 g, 72 %).

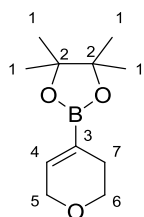
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, 3H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, H¹¹), 1.26 (s, 12H, H¹), 1.26-1.30 (m, 6H, H¹⁰, H⁹, H⁸), 1.39-1.47 (m, 2H, H⁷), 2.24 (dd, 1H, ²J_{HH} = 13.2 Hz, ³J_{HH} = 6.7 Hz, H⁵), 2.45 (dd, 1H, ²J_{HH} = 13.2 Hz, ³J_{HH} = 5.8 Hz, H⁵), 3.43 (m, 1H, H⁶), 3.95 (ddt, 1H, ²J_{HH} = 12.7 Hz, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H¹²), 4.06 (ddt, 1H, ²J_{HH} = 12.7 Hz, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H¹²), 5.12 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.5 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, H¹⁴), 5.25 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.5 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, ⁴J_{HH} = 3.2 Hz, H¹⁴), 5.65 (d, 1H, ²J_{HH} = 3.5 Hz, H⁴), 5.83 (d, 1H, ²J_{HH} = 3.5 Hz, H⁴), 5.84-5.98 (m, 1H, H¹³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.08 (C11), 22.65 (C10), 24.68 (C1), 24.80 (C1), 25.14 (C9), 31.94 (C8), 33.91 (C7), 40.45 (C5), 69.99 (C12), 77.03 (C6), 83.33 (C2), 116.19 (C14), 131.38 (C4), 135.77 (C13).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.04.

General procedure for the RCM: To a solution of vinylboronate (1.00 eq) in DCM (0.05 M) was added Grubbs II (0.05 eq) or M71-SiPr (0.05 eq). The mixture was stirred 8 h at room temperature with Grubbs II catalyst or 1.5 h at room temperature with M71-SiPr. After this time, solvent was evaporated under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**57a**)



$C_{11}H_{19}BO_3$
MW = 210.07 g·mol⁻¹
Colourless solid
Yield: 90 %

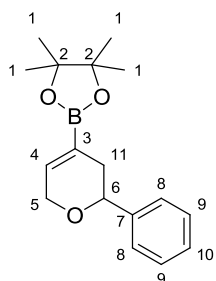
By using general procedure: **51a** (70.00 mg, 0.29 mmol, 1.00 eq) in DCM (0.05 M) and Grubbs II (12.00 mg, 14.70 μmol, 0.05 eq). Crude product was filtrated through a silica plug to afford **57a** as a colourless solid (55.00 mg, 90 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 12H, H¹), 2.21-2.27 (m, 2H, H⁷), 3.77 (t, 2H, ³J_{HH} = 5.4 Hz, H⁶), 4.21 (dd, 2H, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, H⁵), 6.54-6.55 (m, 1H, H⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.78 (C1), 26.15 (C7), 64.22 (C6), 66.10 (C5), 83.36 (C2), 140.93 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.30.

2-(3,6-dihydro-2-phenyl-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**57b**)



$C_{17}H_{23}BO_3$
MW = 286.17 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 85 %

By using general procedure: **51b** (0.16 g, 0.49 mmol, 1.00 eq) in DCM (0.05 M) and M71-SiPr (20.00 mg, 24.30 μmol, 0.05 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **57b** as a colourless oil (0.12 g, 85 %).

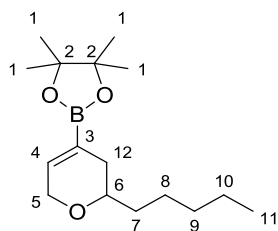
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 12H, H¹), 2.34-2.46 (m, 2H, H¹¹), 4.46 (dd, 2H, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ³J_{HH} = 2.6 Hz, H⁵), 4.50 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 9.2 Hz, H⁶), 6.63-6.65 (m, 1H, H⁴), 7.24-7.42 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.75 (C1), 24.86 (C1), 33.83 (C11), 67.42 (C5), 75.58 (C6), 83.45 (C2), 125.90 (C8), 127.33 (C10), 128.25 (C9), 140.69 (C4), 142.66 (C7).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.45.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₂₃BO₃ [M+Na]⁺ m/z 309.1637 found 309.1639.

2-(3,6-dihydro-2-pentyl-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (57c)



$C_{16}H_{29}BO_3$
MW = 280.21 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 80 %

By using general procedure: **51c** (0.38 g, 1.23 mmol, 1.00 eq) in DCM (0.05 M) and M71-SiPr (10.00 mg, 12.30 μmol, 0.01 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **57c** as a colourless oil (0.26 g, 80 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, 3H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, H¹¹), 1.28 (s, 12H, H¹), 1.28-1.57 (m, 8H, H⁷⁻¹⁰), 1.98-2.20 (m, 2H, H¹²), 3.36-3.45 (m, 1H, H⁶), 4.23-4.27 (m, 2H, H⁵), 6.53-6.55 (m, 1H, H⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.05 (C11), 22.62 (C10), 24.73 (C1), 24.81 (C1), 25.11 (C9), 31.81 (C8), 31.95 (C7), 35.92 (C12), 66.76 (C5), 73.63 (C6), 83.33 (C2), 140.91 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.59.

Chapitre 3 :

**Développement d'une réaction tandem
métathèse/isomérisation/allylboration
appliquée à des vinylboronates
 γ fonctionnalisés par un groupement
aromatique**

L'isomérisation d'allylbenzènes utilisant des réactifs de métathèse a été décrite comme conduisant de façon presque exclusive à un seul isomère, le composé *E*.¹ Afin de développer une nouvelle réaction tandem, il nous a semblé intéressant de tester des vinylboronates γ -fonctionnalisés par un groupement aromatique pour plusieurs raisons :

- Lors du chapitre 2, nous avons montré que la présence de l'atome de bore sur la double liaison était compatible avec la réaction d'isomérisation.
- L'allylboronate susceptible de se former serait l'isomère *E*, composé plus réactif que l'allylboronate *Z*, et donc plus propice au développement d'une réaction tandem dans des conditions douces (Schéma 92).
- Cette méthodologie permettrait d'accéder à des alcools homoallyliques possédant un cycle aromatique en position α . Cette famille de molécules a été peu décrite dans la littérature bien que ce soient des intermédiaires de choix pour la synthèse totale de molécules naturelles (voir Chapitre 4).

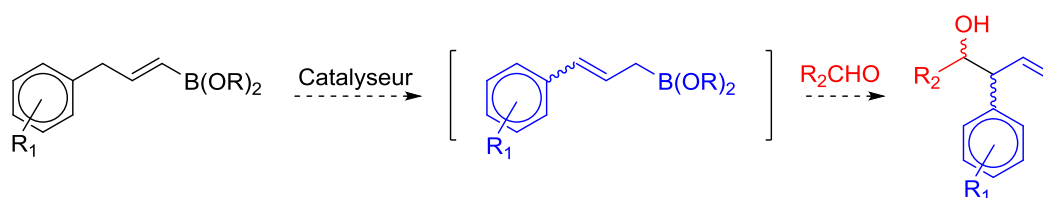


Schéma 92 : Réaction d'isomérisation/allylboration

1 Réactions tandems et “one-pot” décrites dans la littérature

Un seul exemple d'isomérisation de 3-aryle-1-propényles boronates a été décrit au cours des travaux menés pendant cette thèse. L'équipe de Murakami décrit l'isomérisation du (*E*)-4,4,5,5-tétraméthyl-2-(3-phénylprop-1-ényl)-1,3,2-dioxaborolane avec un catalyseur au rhodium (le $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{SbF}_6$) en présence d'aldéhyde.² Le rendement et la diastérosélectivité *Anti/Syn* obtenus sont bons (Schéma 93).

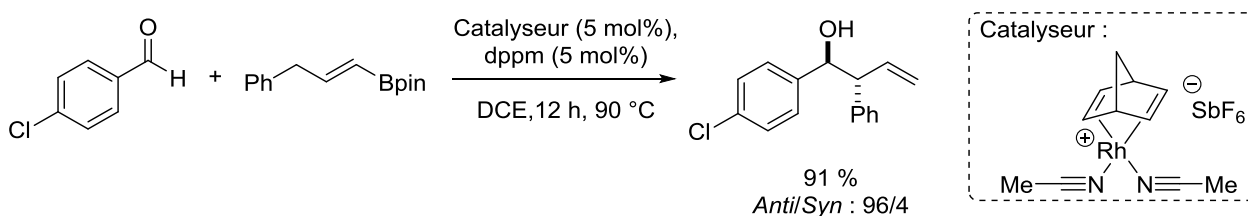


Schéma 93 : Réaction tandem isomérisation/allylboration

On peut également citer les travaux de Grubbs en 2002 bien que le processus d'isomérisation y soit absent. Une métathèse croisée entre un allylboronate et un styrène permet d'obtenir l'allylboronate γ -fonctionnalisé par un groupement aromatique.³ L'ajout d'un aldéhyde sans purification de l'allylboronate intermédiaire permet d'isoler l'alcool homoallylique avec une bonne sélectivité et un rendement modéré (Schéma 94).

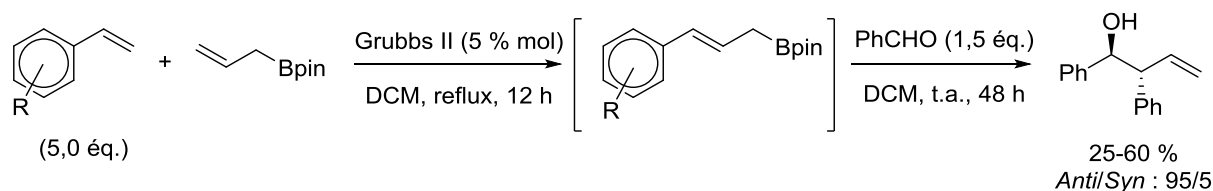


Schéma 94 : Réaction "one-pot" métathèse/allylboration

2 Etude préliminaire et validation du concept

Dans un premiers temps nous avons étudié la faisabilité de la réaction sur le (*E*)-4,4,5,5-tétraméthyl-2-(3-phénylprop-1-ényl)-1,3,2-dioxaborolane (**60a**) aisément accessible par estérification de l'acide boronique commercial (Schéma 95).

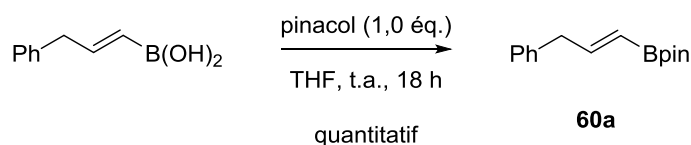
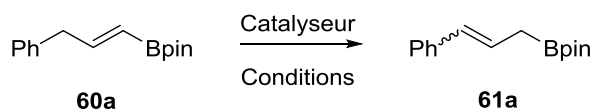


Schéma 95 : Estérification de l'acide boronique commercial

La réaction d'isomérisation de ce composé a été tentée suivant différents modes opératoires reportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 16).



Entrée	Catalyseur	Conditions	Conversion ^a	<i>E/Z</i> ^a
1	M71-SiPr (10 % mol)	MeOH, MO, 70 °C, 80 W, 45 min	38 %	100/0
2	M71-SiPr (10 % mol)	MeOH, MO, 70 °C, 80 W, 90 min	44 %	100/0
3	G-II (10 % mol)	MeOH, MO, 70 °C, 80 W, 45 min	30 %	90/10
4	M71-SiPr (10 % mol)	MeOH, reflux, 20 h	-	-
5	M71-SiPr (10 % mol)	Vinyloxytriméthylsilane, DCM, reflux, 20 h	28 %	90/10
6	[Ir(COD)(PPh ₂ Me) ₂](PF ₆) (3 % mol)	H ₂ , THF, t.a., 2 h	90 %	100/0

^a Déterminés par RMN ¹H

Tableau 16 : Mise au point de la réaction d'isomérisation d'alkényles boronates aromatiques

La conversion observée avec le **M71-SiPr** sous micro-ondes n'est que de 38 % après 45 minutes à 70 °C. Augmenter le temps de réaction ne permet pas d'améliorer la conversion de manière significative. Dans ces conditions, l'isomère *E* est formé uniquement (Entrées 1 et 2). L'utilisation d'un autre catalyseur ne permet pas d'améliorer la conversion (Entrée 3). Par chauffage conventionnel, la réaction n'a pas lieu indiquant qu'il y a un effet micro-onde (Entrée 4). Dans le dichlorométhane en présence d'un excès de vinyloxytriméthylsilane, la conversion observée est

faible mais surtout on observe une perte de stéréosélectivité (Entrée 5). Finalement, nous avons été agréablement surpris par l'utilisation d' $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{Me})_2]\text{PF}_6$. Dans des conditions douces, la conversion en allylboronate est excellente avec une complète sélectivité en faveur de l'isomère *E* (Entrée 7).

La réactivité de l'allylboronate *E* ainsi obtenu a été évaluée dans la réaction d'allylboration avec différents aldéhydes. Etant donné que l'allylboronate peut se dégrader partiellement sur silice, le brut réactionnel a été utilisé sans purification ultérieure après évaporation du THF (Schéma 96).

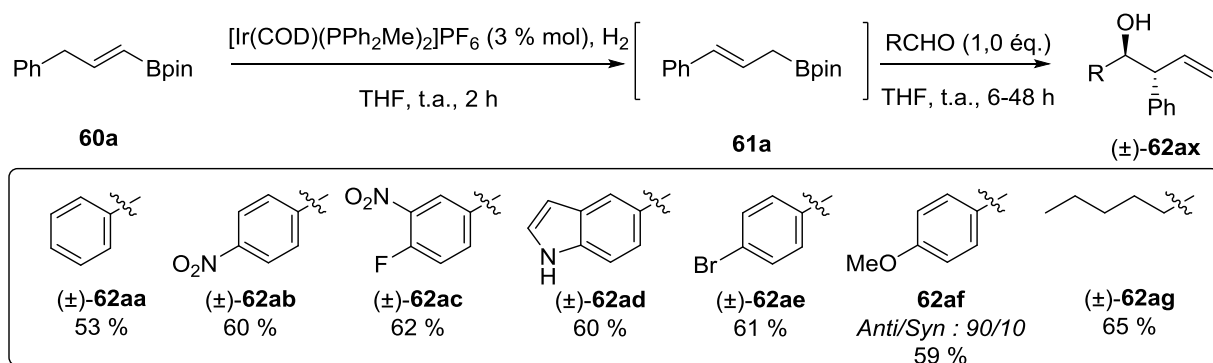


Schéma 96 : Généralisation de l'allylboration à d'autres aldéhydes

Dans le cas des aldéhydes aromatiques activés (benzaldéhyde ou *p*-nitrobenzaldéhyde par exemple) la réaction est très rapide, les alcools homoallyliques sont isolés après seulement 6 heures de réaction avec des rendements satisfaisants. Pour des aldéhydes riches en électrons (*p*-méthoxybenzaldéhyde ou *p*-bromobenzaldéhyde par exemple), 18 heures de réaction sont nécessaires pour atteindre une conversion totale et des rendements corrects en alcools homoallyliques. En utilisant un aldéhyde aliphatique tel que l'hexanal, le rendement en produit désiré est de 65 % après 48 heures de réaction à température ambiante. Dans tous les cas, on obtient exclusivement le diastéréoisomère *Anti* attendu sauf pour **62af**. Ce résultat est surprenant et nous n'avons pas d'explication rationnelle.

Afin de généraliser cette réaction « one-pot » à d'autres vinylboronates possédant un groupement aromatique en γ , il nous a fallu développer une nouvelle voie d'accès à cette famille de molécules.

3 Synthèse d'une nouvelle famille d'alkényles boronates

Malgré son potentiel en chimie organique, la famille des 3-aryle-1-propényles boronates n'a pas reçu beaucoup d'attention de la part des chimistes organiciens. A notre connaissance, il y a, à ce jour, peu d'exemples décrits dans la littérature.

3.1 Rappels bibliographiques

De toutes les voies de synthèses existantes, l'hydroboration est la plus présente. Un bon exemple est le travail de Perner *et al.* en 2005.⁴ L'hydroboration de l'alcyne aromatique avec un excès de catécholborane donne l'alkényle boronate avec un bon rendement. Cependant une transformation supplémentaire est nécessaire pour générer l'acide boronique et procéder à une réaction de Suzuki-Miyaura (Schéma 97).

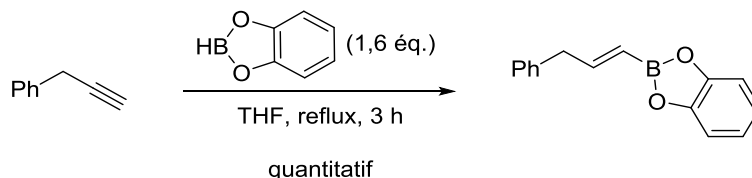


Schéma 97 : Hydroboration de l'alkyne

Un autre exemple intéressant est rapporté par le groupe d'Hoveyda.⁵ En présence d'un catalyseur NHC-Cu, l'introduction de l'ester boronique sur le dérivé propynique s'effectue avec une sélectivité α/β modérée probablement à cause de la présence du cycle aromatique dans le squelette de la molécule (Schéma 98).

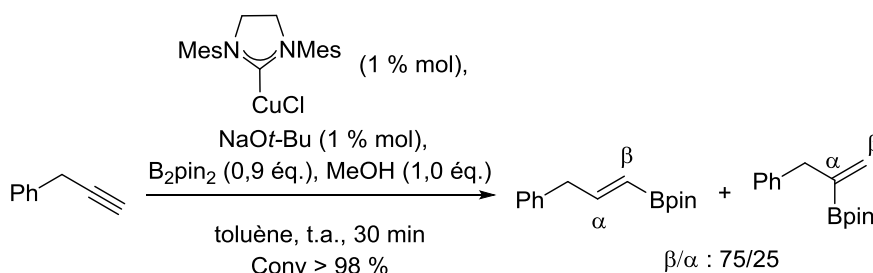


Schéma 98 : Insertion de l'ester boronique en β avec une sélectivité moyenne

D'autres travaux ont été publiés par notre groupe en 1996.⁶ A partir de dérivés stanniques de configuration *E* ou *Z*, l'alkényle boronate peut être préparé avec une sélectivité satisfaisante et un rendement correct. Cependant cette synthèse requiert 3 étapes et utilise des dérivés toxiques de l'étain (Schéma 99).

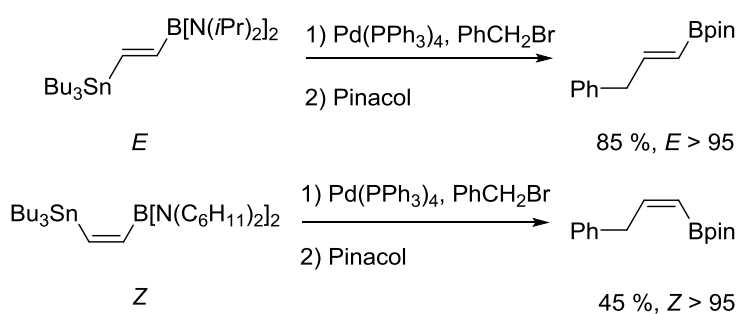


Schéma 99 : Obtention des alkényles boronates désirés à partir de dérivés stanniques

A partir de phénylacétylène, de pinacol borane et d'un catalyseur au rhodium, il est possible de réaliser la diboration de l'alkyne avec un rendement modéré. Une réaction d'homologation permet d'isoler l'alkényle boronate avec un rendement correct et une bonne sélectivité en faveur de l'isomère *E*. Cette réaction peu économe en atome nécessite plusieurs étapes et un catalyseur au rhodium coûteux (Schéma 100).⁷

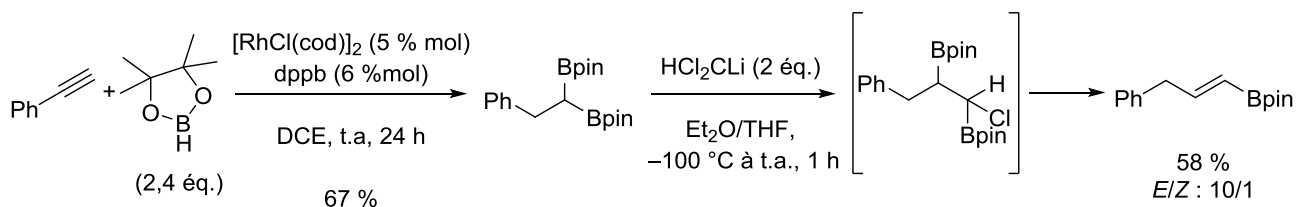


Schéma 100 : Synthèse d'alkényles boronates par diboration suivie d'une réaction d'homologation

Très récemment, Hoveyda *et al.* ont publié une synthèse de 3-aryle-1-propényles boronates de configuration *Z* par métathèse croisée (ces travaux ont été publiés quasi simultanément avec nos résultats).⁸ En utilisant un complexe de molybdène, le vinylboronate de configuration *Z* est obtenu avec un rendement de 69 % (Schéma 101).

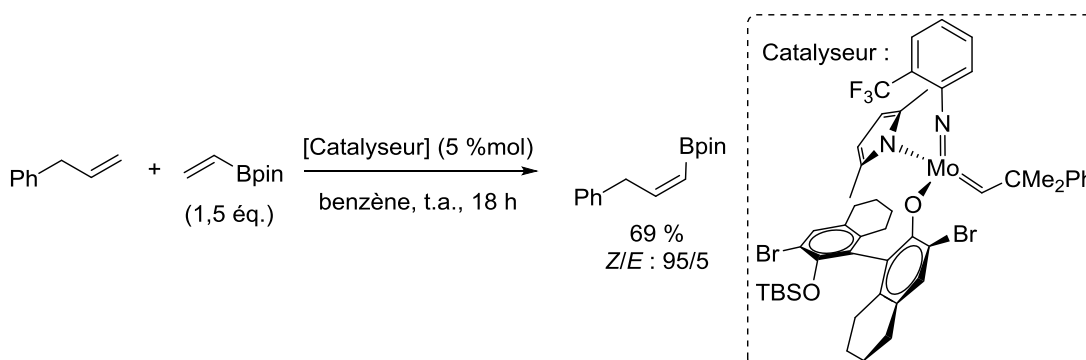


Schéma 101 : Synthèse de 3-aryle-1-propényles boronates de configuration *Z* par métathèse croisée

3.2 Nos travaux

3.2.1 Mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux alkényles boronates γ -aromatisés

A la lumière de l'état de l'art présenté ci-dessus, Il nous a donc semblé intéressant de développer un protocole simple à mettre en œuvre, généralisable, économe en atome et sélectif. Prenant en considération que la synthèse d'allylbenzènes diversement substitués est bien documentée dans la littérature, la métathèse croisée entre un allylbenzène et le vinyle pinacol boronate nous a semblé une idée judicieuse pour préparer cette famille de vinylboronates (Schéma 102).

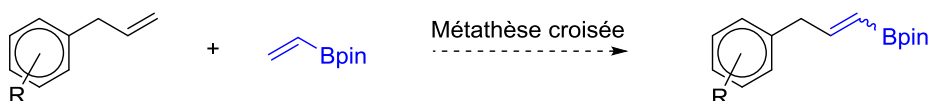
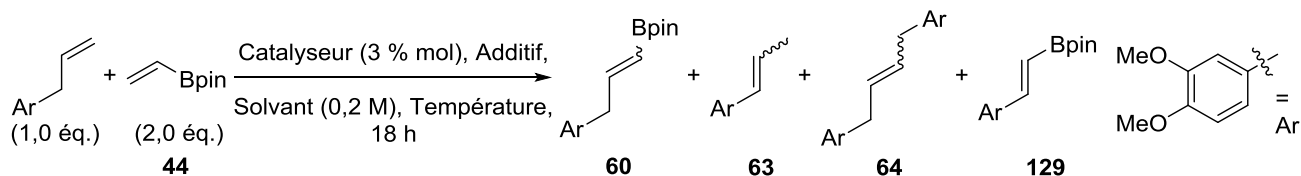


Schéma 102 : Méthode envisagée pour développer une nouvelle famille d'alkényles boronates

De plus, les allylbenzènes et en particulier le 3-phényl-1-propène ont déjà été utilisés dans des réactions de métathèse croisée avec une large variété d'alcènes pauvres en électrons comme par exemple, la méthyle vinyle cétone ou l'acrylonitrile.⁹⁻¹¹

Cependant, à cause de la grande substrat-dépendance de la réaction de métathèse, cette méthode employant des vinyles boronates peut conduire à la réaction secondaire de migration d'oléfine de l'allylbenzène de départ ce qui diminuerait le rendement de manière drastique.¹² L'équipe de Grubbs

a étudié la possibilité d'ajouter différents additifs pour empêcher cette réaction d'isomérisation, la 1,4-benzoquinone s'est imposée comme un excellent inhibiteur.¹³
 En vue de développer un protocole généralisable, nous avons choisi de mettre au point la réaction de métathèse sur le 4-allyl-1,2-diméthoxybenzène qui est connu pour isomériser facilement (Tableau 17).¹



Entrée	Catalyseur	1,4-benzoquinone (éq.)	Solvant	T °C	Conversion (%) ^a	Ratio 60/63/64/129 ^{b,c}	Ratio E/Z 60 ^b	Rdt ^{d,e}
1	G-I	-	CH ₂ Cl ₂	reflux	93	11/0/1/0	4/1	55
2	G-II	-	CH ₂ Cl ₂	reflux	100	6,4/12,6/1/0	7,4/1	nd
3	HG-II	-	CH ₂ Cl ₂	reflux	100	2,1/8/1/0	3/1	nd
4	HG-II	-	toluène	reflux	100	0/1/0/0	-	-
5	M71-SiPr	-	toluène	reflux	100	0/0/0/1	-	-
6	G-II	0,1	CH ₂ Cl ₂	reflux	22	1/1,9/0/0	5,3/1	nd
7	HG-II	0,1	CH ₂ Cl ₂	reflux	53	8,4/10,6/1/0	3,5/1	nd
8	HG-II	0,1	toluène	reflux	97	11,5/37,5/1/0	4/1	nd
9	HG-II	1,0	toluène	reflux	44	8,7/2,75/1/0	4/1	nd
10	M71-SiPr	1,0	toluène	reflux	93	28/4,3/1/0	4/1	nd
11	M71-SiPr	0,5	toluène	60	94	17,8/1,2/1/0	4,2/1	60

^a Conversion basée sur l'allylbenzène comme réactif limitant ^b Déterminée par RMN¹H avant purification ^c Dans tous les cas, l'isomérisation de **60** n'est pas détectée. ^d Nd: non déterminé, ^e Rendement en **60** isolé

Tableau 17 : Mise au point de la réaction de métathèse croisée

Le **G-I** s'est avéré être un bon catalyseur pour réaliser la métathèse au reflux du dichlorométhane. La conversion est bonne sans toutefois être totale avec un ratio E/Z en alkényl boronate en faveur du E. Le rendement isolé peut paraître faible prenant en considération l'excellente conversion, mais le vinyle boronate n'a qu'une stabilité relative sur gel de silice (Entrée 1). Dans le cas de **G-II**, au reflux du dichlorométhane, le composé majoritaire est l'allylbenzène isomérisé (Entrée 2). Un résultat similaire est observé avec l'**HG-II** au reflux du dichlorométhane (Entrée 3). De manière intéressante avec ce même catalyseur, l'allylbenzène peut être isomérisé quantitativement au reflux du toluène sans traces d'autres composés (Entrée 4). Avec le **M71-SiPr** au reflux du toluène, le *Trans*-arylvinyboronate **129** est formé exclusivement (Entrée 5). Ce produit résulterait d'une isomérisation rapide de l'allylbenzène suivie d'une métathèse croisée avec le vinyle pinacol boronate. Nous reviendrons plus en détails sur ce résultat durant le Chapitre 5 de ce mémoire.

L'équipe de Grubbs a montré qu'il était possible d'éviter la réaction d'isomérisation concurrente en ajoutant un additif dans le procédé tel que la 1,4-benzoquinone.¹³ En ajoutant 0,1 équivalent de 1,4-benzoquinone avec le **G-II** ou l'**HG-II** au reflux du dichlorométhane, une perte notable de l'activité du catalyseur est observée (Entrées 6 et 7). En augmentant la température, avec l'**HG-II**, la conversion est totale mais le produit d'isomérisation est majoritaire (Entrée 8). 1 équivalent de 1,4-benzoquinone avec l'**HG-II** au reflux du toluène permet de former majoritairement le produit désiré au prix d'une baisse de la conversion (Entrée 9). Dans les mêmes conditions, avec le **M71-SiPr**, la conversion est quasi-totale et le ratio en produit désiré s'en trouve amélioré (Entrée 10). Il est possible de diminuer la température et l'apport en 1,4-benzoquinone tout en conservant de très bons résultats (Entrée 11).

Par ce biais, nous avons réussi à mettre au point deux protocoles différents, l'un avec le **G-I** l'autre avec le **M71-SiPr** en présence d'additif. Dans la suite de ce chapitre, on préférera utiliser le mode opératoire avec le **G-I** pour des raisons évidentes de coût. Toutefois, dans certains exemples, le mode opératoire avec le **M71-SiPr** pourra s'avérer être plus performant.

3.2.2 Synthèse d'allylbenzènes diversement substitués

De nombreux allylbenzènes sont commerciaux, toutefois, afin d'évaluer la généralisation de notre méthodologie et la compatibilité avec certains groupements protecteurs, la synthèse de quelques allylbenzènes supplémentaires a été effectuée.

- **Par réaction de Suzuki-Miyaura :**

En présence de bromure d'allyle et de Pd(OAc)₂ dans le toluène, il est possible d'obtenir avec de très bons rendements les allylbenzènes à partir des acides boroniques correspondants. Deux exemples ont été synthétisés de cette manière (Schéma 103).

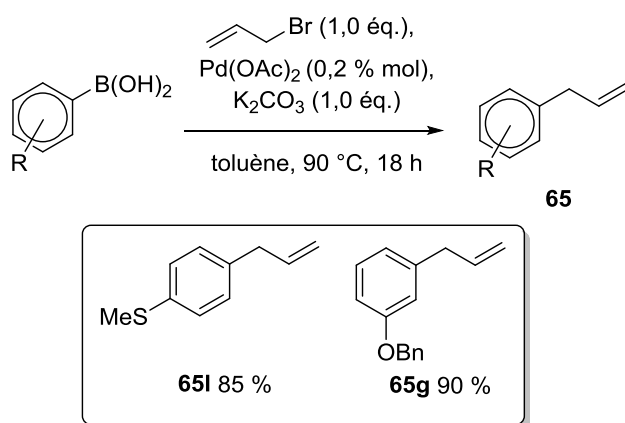


Schéma 103 : Synthèse d'allylbenzènes par réaction de Suzuki-Miyaura

- **Par protection d'allylbenzènes commerciaux :**

L'allylbenzène **65h** est préparé par benzylation de l'eugénol dans des conditions classiques (NaH et BnBr dans le THF anhydre) avec un rendement quantitatif (Schéma 104).

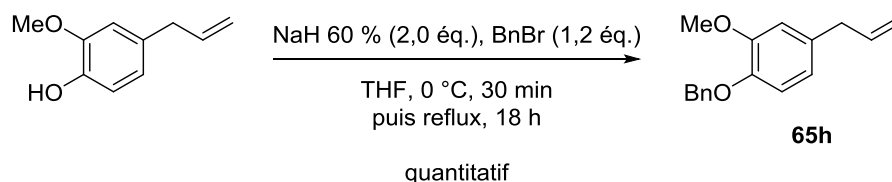


Schéma 104 : Préparation de 65h

D'autres groupements protecteurs ont été choisis pour protéger le 2-allylphénol commercial afin d'étudier et montrer leurs compatibilités dans la réaction tandem. Les rendements obtenus sont bons dans tous les cas (Schéma 105).

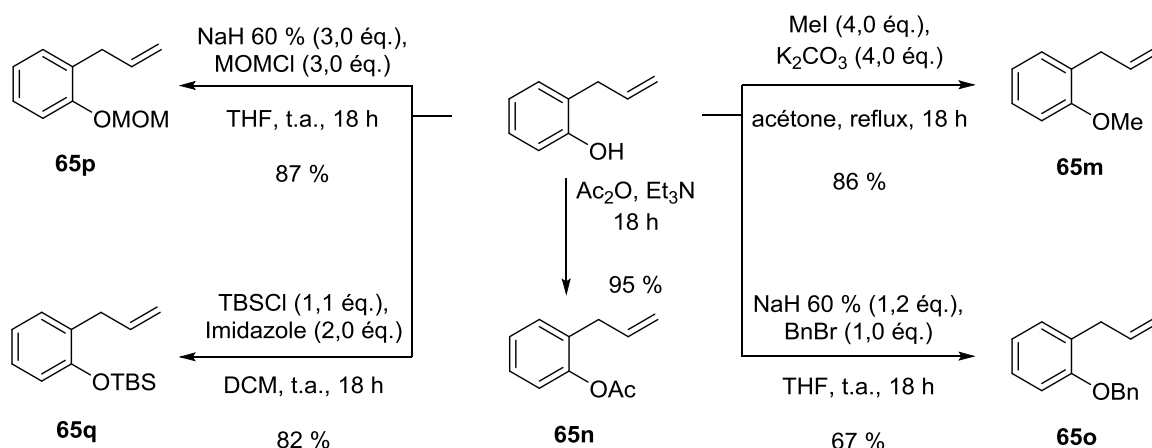


Schéma 105 : Protection du 2-allylphénol avec divers groupements protecteurs

• Par réarrangement de Claisen :

Nous avons synthétisé un allylbenzène portant une fonction amine en 3 étapes. L'alkylation de l'aniline donne la *N*-allylbenzénamine **66** qui est elle-même transformée en 2-allylaniline **67** *via* un réarrangement de Claisen dans des conditions drastiques. Une protection par un groupement nosylate finalise la synthèse. **65r** est obtenu avec un rendement modéré de 24 % (Schéma 106).

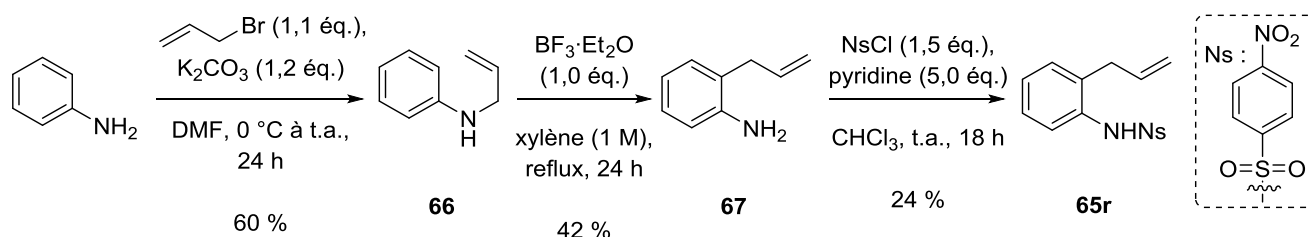


Schéma 106 : Synthèse d'un allylbenzène azoté par réarrangement de Claisen

• Par allylation de l'indole :

Avec du $[\text{Ru}(\text{Cp}^*)(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{PPh}_2\text{SO}_2\text{O})]\text{PF}_6$, un catalyseur développé à Rennes par l'équipe de Bruneau,¹⁴ il est possible de faire l'allylation en position 3 de l'indole avec de l'alcool allylique dans le dichloroéthane. **65s** est obtenu après protection de l'indole par un groupement Boc avec un rendement de 68 % (Schéma 107).

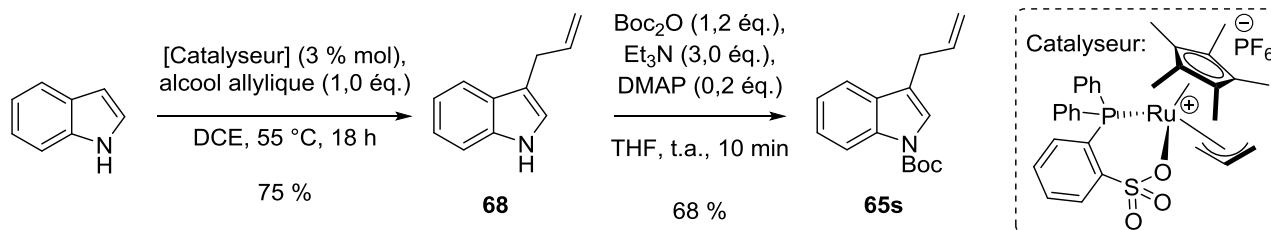


Schéma 107 : Synthèse d'un allylindole

3.2.3 Généralisation de la réaction de métathèse croisée

Nous avons ensuite étudié la généralisation de la réaction. Dans tous les cas étudiés, les rendements sont bons à excellents avec le **G-I** (Protocole A), la sélectivité est moyenne mais l'isomère *E* est formé de manière majoritaire à part pour **60l** et **60r**, les isomères *E* et *Z* ne sont pas séparables par chromatographie sur gel de silice à part pour **60r**. La réaction est généralisable à des cycles aromatiques diversement substitués (*ortho*, *meta*, *para*). Dans les cas les plus difficiles, le mode opératoire avec le **M71-SiPr** (Protocole B) permet d'obtenir de meilleurs rendements. On comprend mieux alors l'intérêt d'avoir deux protocoles possibles. **60s** est également un excellent substrat pour réaliser cette réaction, ce résultat est intéressant car il permet une nouvelle fonctionnalisation d'un noyau indolique, ce noyau étant présent dans de nombreuses molécules naturelles (Schéma 108).¹⁵

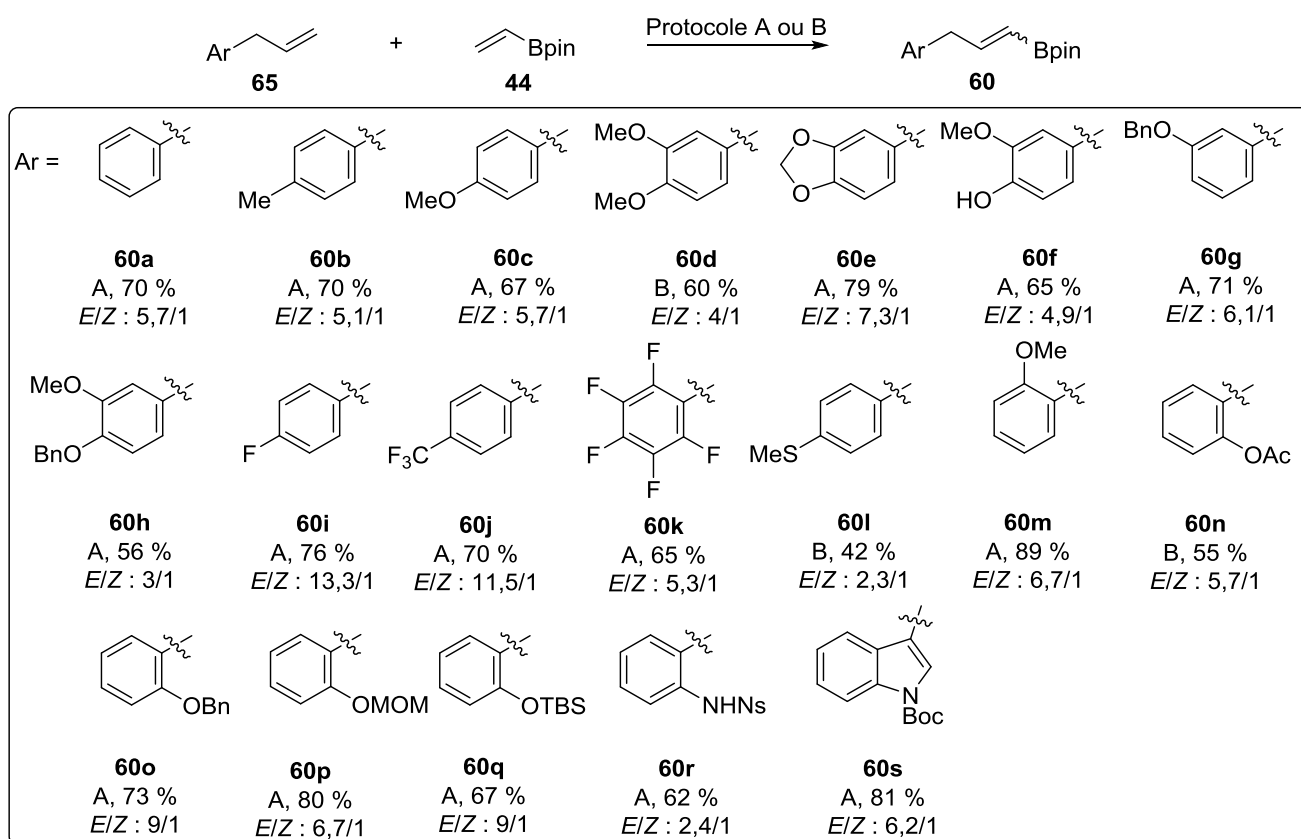


Schéma 108 : Généralisation de la réaction de métathèse croisée

3.2.4 Transformations de ces nouveaux alkényles boronates

Outre l'isomérisation, nous avons évalué la possibilité d'effectuer d'autres transformations simples de ces 3-aryle-1-propényle boronates. Pour ce faire, Nous avons choisi **60i** comme substrat test.

Après purification, il est possible d'effectuer un couplage de Suzuki-Miyaura en présence de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, d'iodure de phényle, de K_2CO_3 et de PPh_3 au reflux du THF pour conduire au produit de couplage **70** avec un rendement de 88 %. Il est également possible de transformer **60i** en son analogue trifluoroborate **72** par l'ajout de KHF_2 avec un rendement de 65 %. Ces sels sont particulièrement utiles dans le domaine des couplages pallado-catalysés.¹⁶

Nous avons également montré qu'il était possible d'effectuer une suite de réactions sans nécessité de purifier le produit résultant de la réaction de métathèse. Par exemple, il est possible d'accomplir une séquence métathèse/oxydation pour donner l'aldéhyde **71** correspondant avec un rendement de 68 %. Cette approche peut être une alternative à l'oxydation anti-Markovnikov d'alcènes en aldéhydes utilisant des métaux de transitions.¹⁷ Enfin, toujours sans purification du produit de métathèse intermédiaire, une séquence métathèse/iodation avec du diiode et une solution de NaOH peut également être réalisée pour donner le dérivé iodé **69** avec un rendement de 62 %. Dans les cas précités où l'on conserve une double liaison (Couplage de Suzuki, formation du trifluoroborate, réaction d'iodation) le ratio *E/Z* est conservé (Schéma 109).

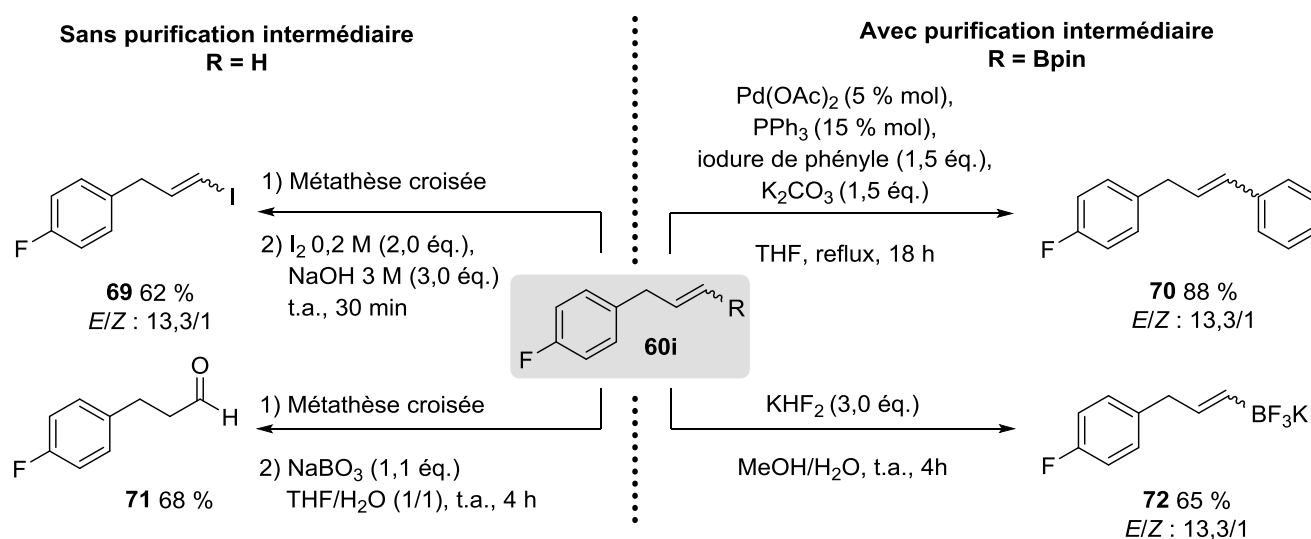


Schéma 109 : Dérivatisation de l'ester boronique

Ces travaux sur la synthèse de vinylboronates et de quelques applications en synthèse organique ont fait l'objet d'une publication en 2013 dans le Journal of Organic Chemistry.¹⁸

4 Séquence isomérisation/allylboration appliquée aux 3-aryle-1-propényles boronates

Une fois ces vinylboronates en notre possession, nous avons examiné la possibilité de procéder à la réaction d'isomérisation avec $\text{I}[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{Me})_2]\text{PF}_6$. Quelque soit la substitution sur le cycle aromatique, la migration de l'oléfine est observée avec des conversions comprises entre 85 et 95 % sauf pour **60k** où aucune migration n'est observée et **60s** où la conversion est de 50 %.

Le point remarquable est que l'allylboronate formé est toujours de configuration *E* même si le vinylboronate de départ est un mélange d'isomère. Les substituants du cycle aromatique de l'allylbenzène n'influent donc pas sur la sélectivité de l'isomérisation. Dans les exemples étudiés, l'allylboronate n'est pas isolé, il est directement mis en réaction avec l'aldéhyde choisi. Les alcools homoallyliques sont isolés avec des rendements compris entre 21 et 80 % sur deux étapes avec une complète diastéréosélectivité sauf dans le cas de **62pa** (Schéma 110).

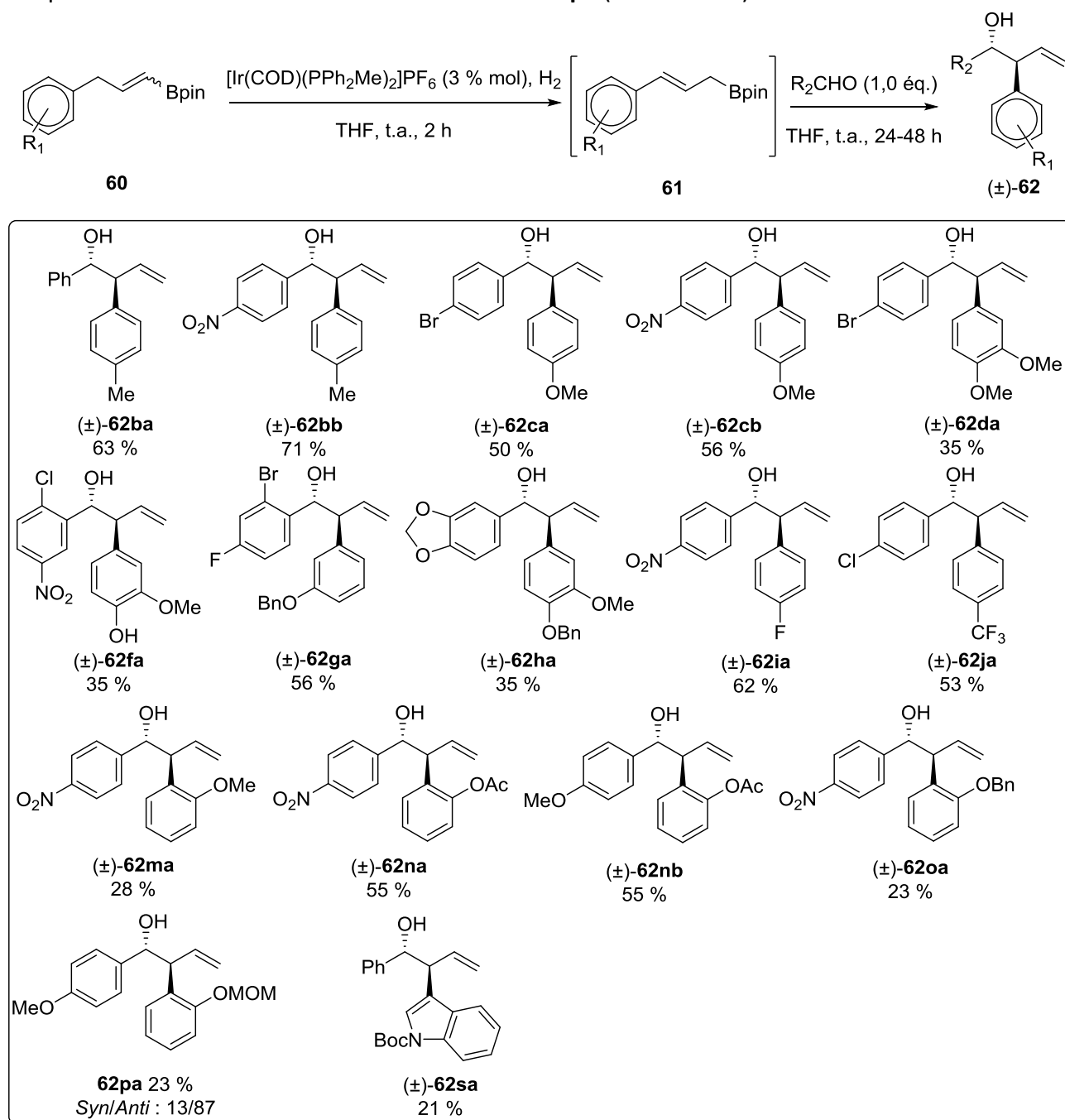


Schéma 110 : Exemples d'alcools homoallyliques obtenus

Il faut cependant insister sur le fait que tous les exemples ci-avant sont issus d'une isomérisation/allylboration « one-pot » *i.e.* l'aldéhyde est ajouté après isomérisation, il n'est donc pas présent dans le milieu réactionnel au départ. Qui plus est, les vinylboronates de départ sont purifiés sur gel de silice avant utilisation.

Nous avons ensuite désiré montrer que la séquence métathèse/isomérisation/allylboration était possible sans purifications des intermédiaires de réaction. Pour ce faire, après métathèse croisée, l'alkényle boronate **60i** n'est pas purifié, une simple filtration sur silice permet toutefois d'ôter la majorité du ruthénium du brut réactionnel (le cas échéant, une moins bonne conversion est observée pour la réaction d'isomérisation). L'isomérisation est ensuite réalisée dans des conditions classiques. L'aldéhyde est enfin ajouté pour réaliser la réaction d'allylboration. L'alcool homoallylique est obtenu avec une complète diastéréosélectivité et avec un rendement de 69 % sur trois étapes. La présence de résidu de ruthénium dans le milieu réactionnel n'est donc pas un obstacle à la réaction d'isomérisation (Schéma 111). Le rendement obtenu de cette manière est meilleur que lorsque le vinylboronate intermédiaire est isolé (69 % comparé à 47 % sur deux étapes auparavant).

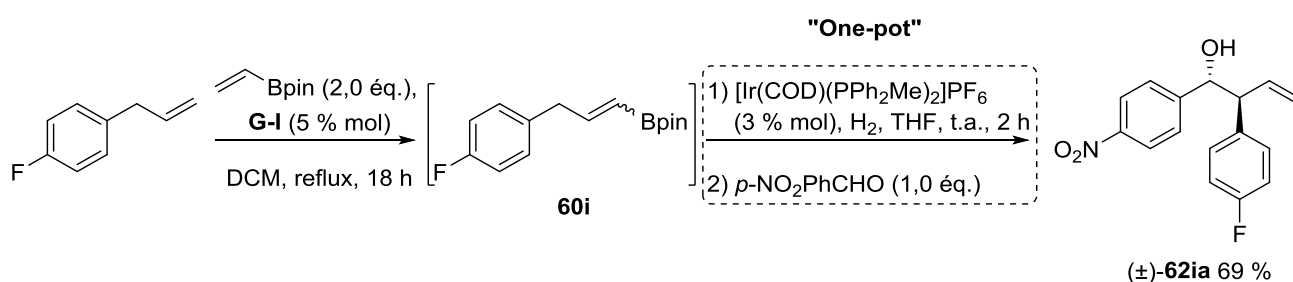


Schéma 111 : Séquence Métathèse/isomérisation/allylboration

Dès lors, nous avons voulu savoir si la réaction d'isomérisation pouvait se faire en présence de l'aldéhyde étant donné que le catalyseur $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{Me})_2]\text{PF}_6$ n'a jamais été utilisé dans ces conditions dans la littérature.¹⁹ Après la métathèse, l'alkényle boronate est filtré sur silice comme précédemment. Il s'en suit la réaction tandem isomérisation/allylboration qui conduit à l'alcool homoallylique **62cb** avec un rendement de 70 % et toujours avec une complète diastéréosélectivité (Schéma 112). De la même manière, le rendement à partir de l'allylbenzène est largement amélioré (70 % comparé à 38 % sur deux étapes auparavant).

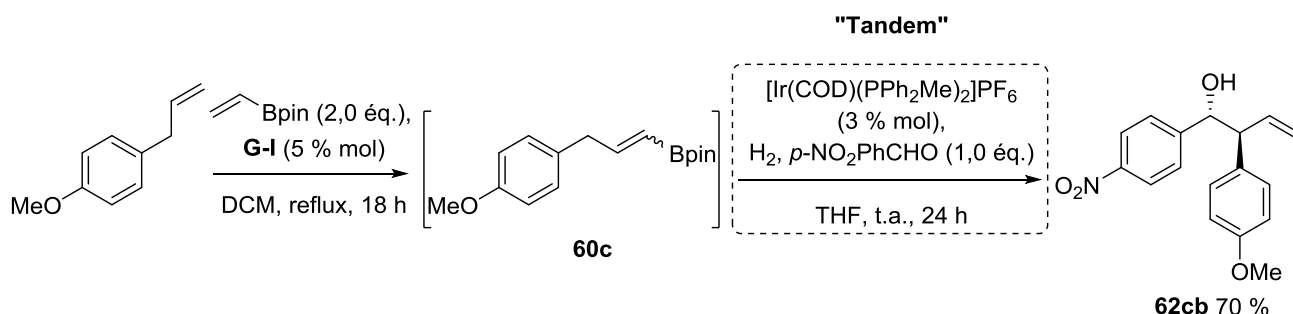


Schéma 112 : Séquence métathèse suivie d'une réaction tandem isomérisation/allylboration

Nous avons donc réussi à mettre au point une réaction tandem d'isomérisation/allylboration puisque les réactifs sont tous présents au début de la réaction.

Cette séquence réactionnelle ne pourra toutefois pas être optimisée à une séquence tandem intégrale mais nous avons cependant réussi à optimiser le schéma réactionnel et obtenu des gains significatifs de rendements et de temps sans perte de diastéréosélectivité.

5 Transformations des alcools homoallyliques obtenus

5.1 Synthèse de lactones

Les lactones portant des groupements aromatiques en γ et en δ sont présentes dans certaines molécules naturelles.²⁰ Très récemment, Lucas *et al.* ont utilisé une lactone portant deux groupements aromatiques lors d'une synthèse d'une molécule inhibitrice d'interaction entre deux protéines (Schéma 113).²¹

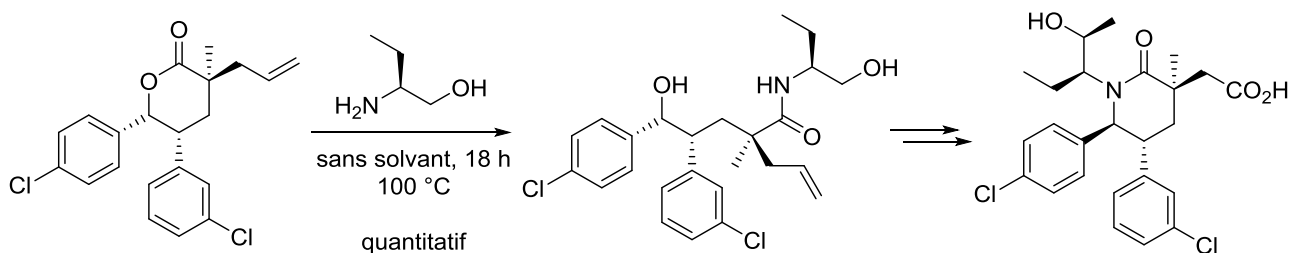


Schéma 113 : Exemple de synthèse utilisant une lactone di-arylée

A la lumière de ces informations, nous avons voulu proposer un exemple d'application des alcools homoallyliques obtenus *via* la séquence métathèse/isomérisation/allylboration. La formation du cycle lactonique est envisagée par une réaction de métathèse cyclisante. Pour ce faire, les alcools homoallyliques sont estérifiés par le chlorure d'acryloyle avec des rendements satisfaisants. La fermeture de cycle en utilisant le **M71-SiPr** nécessite un chauffage de six heures dans le toluène à 80 °C. Les lactones (\pm)-**74** obtenues sont isolées avec des rendements corrects (Schéma 114).

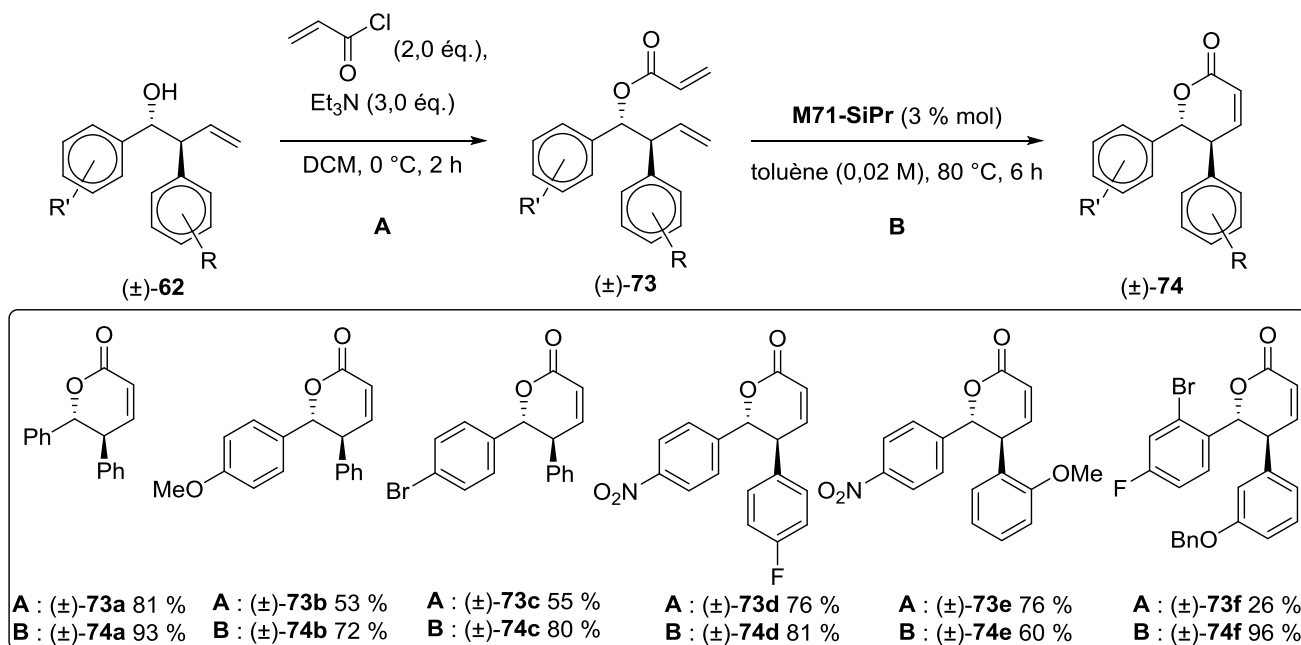


Schéma 114 : Synthèse de lactones portant deux groupements phényles

Ces résultats préliminaires ouvrent la voie à des travaux intéressants étant donné que la grande majorité de ces lactones ne sont pas décrites dans la littérature.

5.2 Séquence isomérisation/allylboration/cyclisation appliquée aux 3-aryle-1-propényles boronates ayant un groupement oxygéné en position ortho

En 2006, l'équipe de Rodríguez-García a publié une étude très intéressante sur la synthèse de ptérocarpans.²² Au cours de leurs recherches, ils ont synthétisé *via* une allylsilylation en présence d'un catalyseur d'argent et d'une source de fluor, des alcools homoallyliques comportant deux cycles aromatiques dont l'un comportant une fonction phénol. Selon le diastéréomère utilisé, ces substrats peuvent conduire selon une réaction de type Mitsunobu soit à un cycle à 5 (en partant de l'alcool homoallylique *Anti*) ou à 7 (à partir de l'alcool homoallylique *Syn*) (Schéma 115).

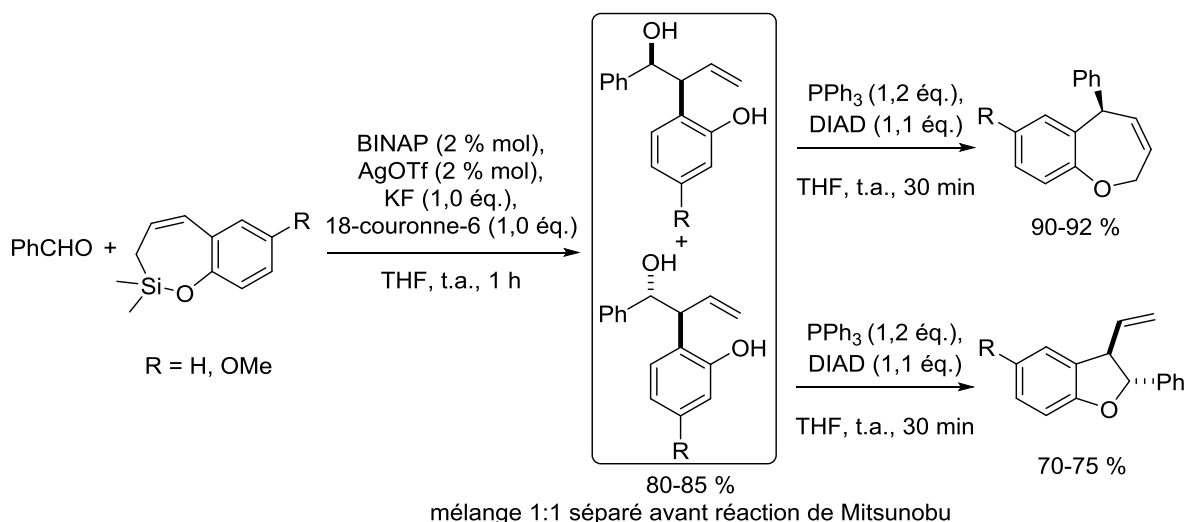


Schéma 115 : Obtention d'un cycle à 5 et un cycle à 7 par une réaction de Mitsunobu

Le mécanisme qu'ils proposent pour la formation du cycle à 5 à partir de l'alcool allylique *Anti* passe par la coordination de la triphénylphosphine sur l'alcool suivie d'une attaque nucléophile du phénol qui génère l'oxyde de triphénylphosphine et le cycle à 5 avec inversion de configuration. La formation du cycle à 7 est plus complexe. Ils justifient que la formation du cycle à 5 à partir de l'alcool allylique *Syn* est impossible à cause de gêne stérique. Il y a donc une migration du groupement aromatique qui génère un carbocation allylique. Une attaque nucléophile termine la formation du cycle à 7 (Schéma 116).

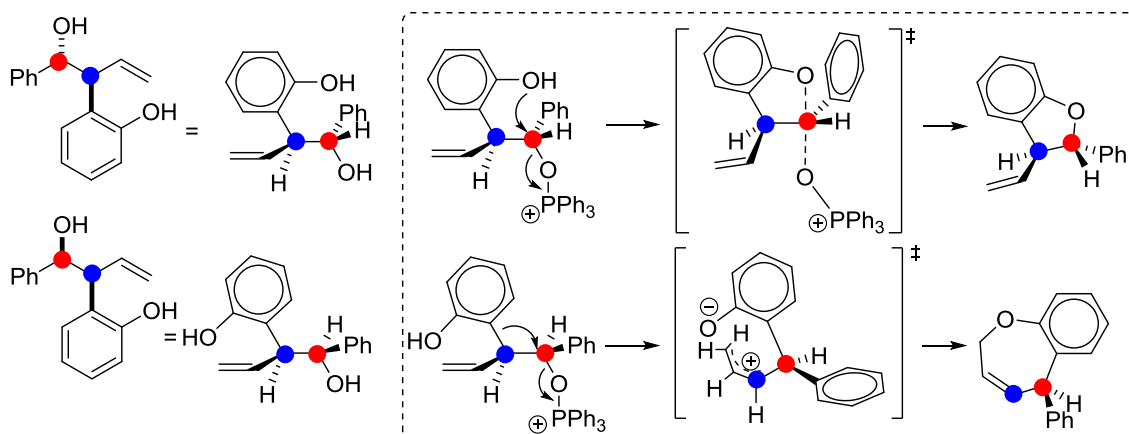


Schéma 116 : Mécanisme proposé pour expliquer la différence de réactivité entre les alcools allyliques *Syn* et *Anti*

A la lumière de ces résultats, il nous a semblé intéressant de développer selon notre stratégie des alcools allyliques convenablement fonctionnalisés pour obtenir ce type de cycle, sachant que notre méthode devrait fournir exclusivement le diastéréoisomère *Anti*. L'accès aux cycles à 7 chaînons du type des 5-phényle-2,5-dihydrobenzo[*b*]oxépines pourrait être envisagé par inversion préalable de la configuration de l'alcool secondaire. L'accès aux cycles à 5 chaînons quant à lui, serait également possible par cyclisation de l'alcool homoallylique obtenu après réaction d'allylboration (Schéma 117).

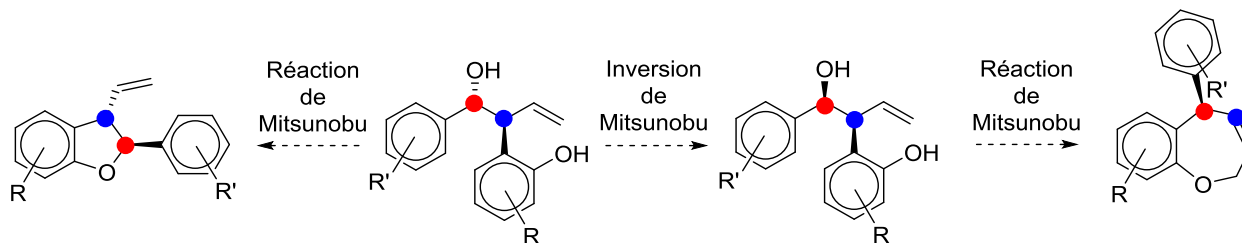


Schéma 117 : Deux voies de synthèses envisageables

5.2.1 Synthèse de cycle à 5

5.2.1.1 Variation de l'aldéhyde

A partir de l'alkényle boronate **60q**, nous avons tout d'abord souhaité étudier la possibilité d'utiliser différents aldéhydes. Dans ce but, la séquence isomérisation/aldolisation a été appliquée à des aldéhydes aromatiques, aliphatiques, carbonylés ainsi que α,β -insaturés. L'aldolisation nécessite 24 heures de réaction dans les cas les plus favorables (aldéhydes aromatiques ou α,β -insaturés), sinon 48 heures sont nécessaires. Dans tous les cas, les rendements obtenus sont satisfaisants avec une diastéréosélectivité excellente puisque seul l'isomère *Anti* est formé. L'addition de TBAF permet de déprotéger la fonction phénol avec des rendements excellents sans influence sur la diastéréosélectivité (Schéma 118).

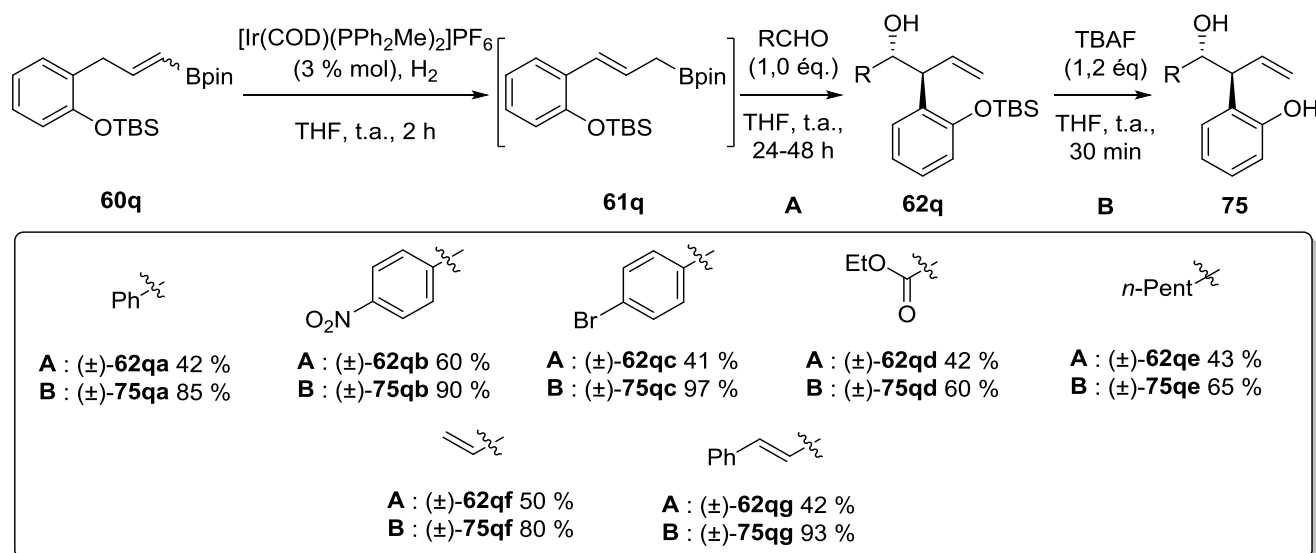


Schéma 118 : Obtention d'alcools homoallyliques *Anti* avec une fonction phénol

Avec les alcools homoallyliques en notre possession, nous avons réalisé la cyclisation de Mitsunobu. Pour les substrats issus d'aldéhydes aromatiques, le 2,3-dihydrobenzofurane de configuration

relative *Trans* est formé avec d'excellents rendements. Pour les substrats issus d'un aldéhyde aliphatique, le rendement obtenu est également satisfaisant (Schéma 119).

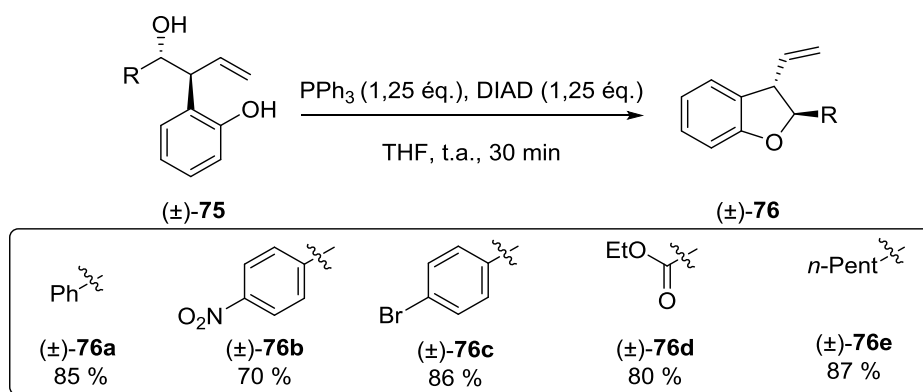


Schéma 119 : Cyclisation de Mitsunobu pour former les 2,3-dihydrobenzofuranes *Trans*

Le cas des alcools homoallyliques provenant d'aldéhydes α,β -insaturés est plus surprenant. La réaction de Mitsunobu donne un mélange de produits en proportion variable selon le degré de substitution de la double liaison en α de la fonction alcool. Le produit attendu est présent avec un autre composé cyclique qui doit résulter d'un mécanisme de type SN_2' pour conduire au cycle à 7 chaînons (Tableau 18).

Entrée	Alcools homoallyliques	76	77	76/77 ^a	Rendement ^b
1	(±)-75qf	(±)-76f	77f	86/14	66 %
2	(±)-75qg	(±)-76g	77g	45/55	86 %

^a Déterminé par RMN 1H ^b Rendement en produits **76+77** isolés après chromatographie sur gel de silice

Tableau 18 : Cas particuliers des substrats issus d'un aldéhyde α,β -insaturé

Pour la double liaison non substituée ($R = H$), le ratio obtenu est de 86/14 en faveur du cycle à 5. Malheureusement, les deux composés sont difficilement séparables (Entrée 1). Nous avons émis l'hypothèse qu'en encombrant la double liaison ($R = Ph$), il serait possible de limiter la réaction de type SN_2' .

Contrairement à ce qui était espéré, c'est l'inverse qui s'est produit puisque l'on obtient majoritairement le cycle à 7. Les produits de réaction sont toujours difficilement séparables (Entrée 2).

5.2.1.2 Variation sur le cycle aromatique

Nous avons voulu appliquer la séquence métathèse/isomérisation/allylboration à des cycles aromatiques polysubstitués possédant en *ortho* du groupe allyl une fonction phénol, condition nécessaire pour effectuer une réaction de cyclisation.

Les allylbenzènes de départ sont accessibles en trois étapes à partir des phénols correspondants. Une alkylation avec du bromure d'allyle dans l'acétone à reflux en présence de K_2CO_3 pendant 18 heures fournit le produit alkylé avec un rendement quantitatif. Un réarrangement de Claisen permet d'isoler les allylbenzènes avec un groupement phénolique en position *ortho*. Une protection de ce dernier par un groupement TBS conduit aux substrats de départ (Schéma 120).

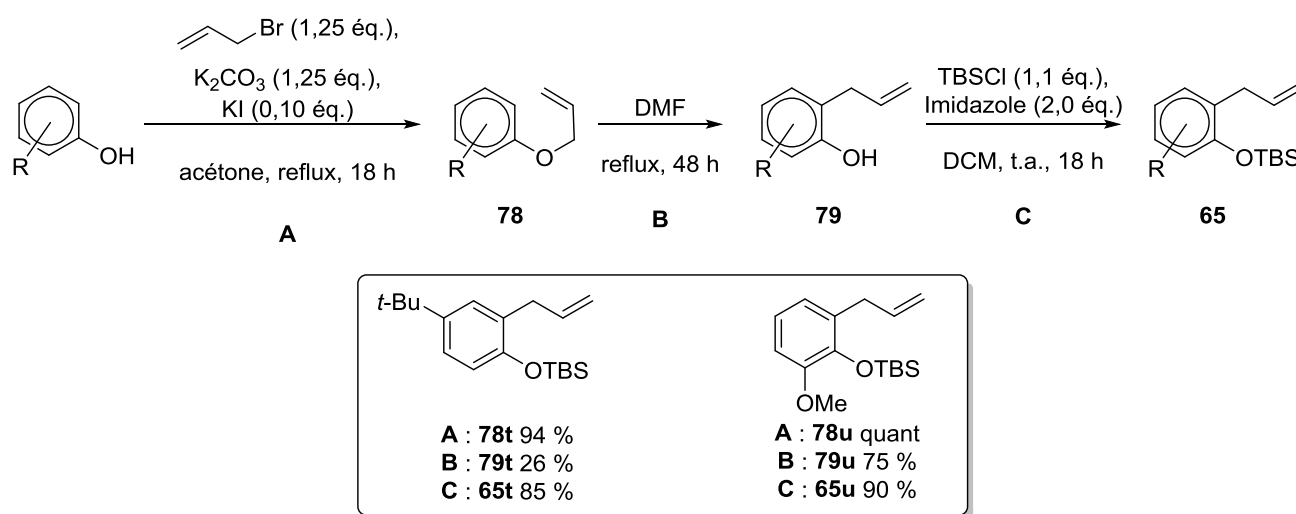


Schéma 120 : Synthèse des allylbenzènes de départ

Un autre substrat a été préparé de la façon suivante (Schéma 121). L'introduction du brome sur le 3-méthoxyphénol se fait par réaction avec du NBS à température ambiante dans une solution très diluée. Au bout de 2 heures, le composé **80** est isolé avec un rendement de 98 %.²³ La fonction phénol est ensuite aisément protégée avec un groupement MOM avec un rendement de 78 %. L'ajout de *n*-BuLi permet de former l'organolithien qui réagit ensuite avec le bromure d'allyle, cette réaction est immédiatement suivie d'une déprotection du groupement MOM pour donner l'allylbenzène non protégé avec un rendement de 33 % sur deux étapes. L'introduction du groupement protecteur TBS est réalisée avec un rendement de 72 %.

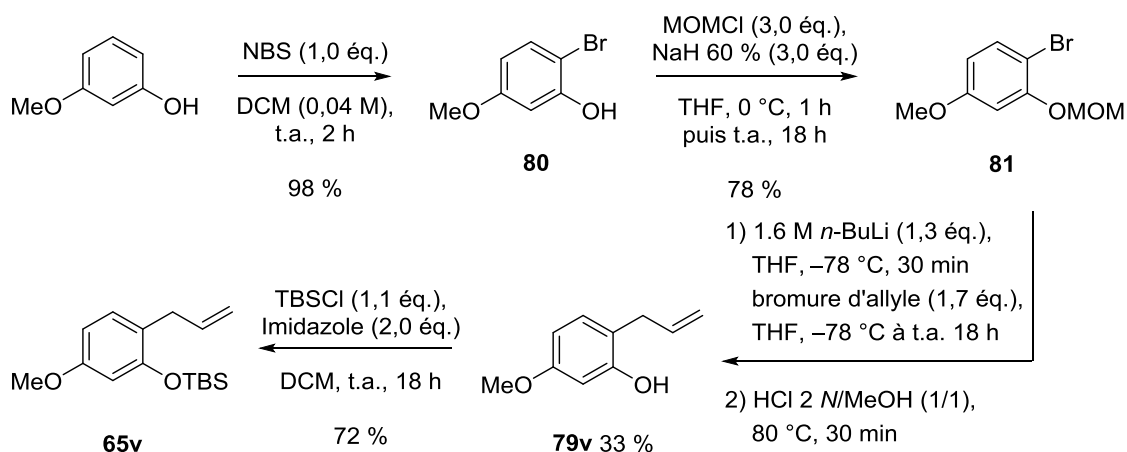


Schéma 121 : Synthèse d'un allylbenzène particulier

La métathèse croisée entre les allylbenzènes synthétisés ci-dessus et le vinyl pinacol boronate permet d'isoler les alkényles boronates avec des rendements très satisfaisants avec une sélectivité en faveur de l'isomère *E* (Schéma 122).

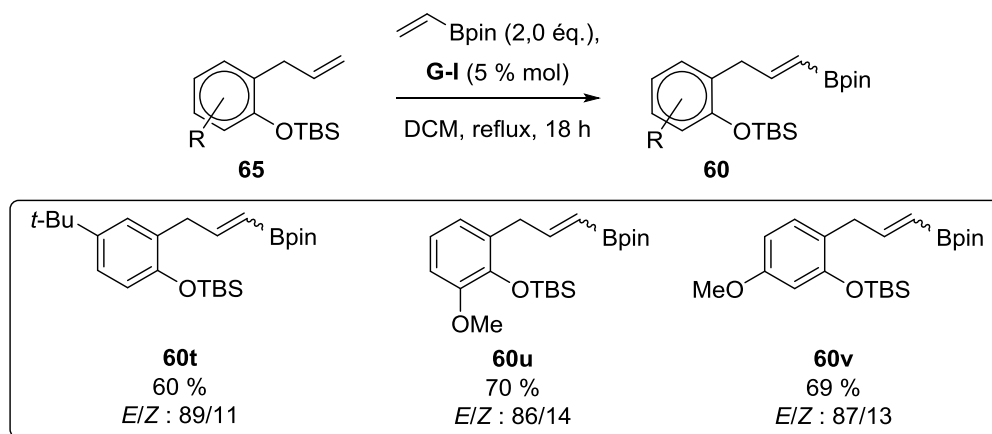


Schéma 122 : Synthèses d'autres alkényles boronates

Les alkényles boronates sont ensuite engagés dans la séquence isomérisation/allylboration pour donner les alcools homoallyliques désirés avec des rendements corrects sur deux étapes et une complète diastéréosélectivité en faveur du composé *Anti*. La déprotection du groupement TBS permet d'isoler les alcools homoallyliques possédant une fonction phénol avec des rendements satisfaisants (Schéma 123). Ces rendements auraient encore pu être améliorés en effectuant la séquence métathèse/isomérisation/allylboration sans purification du vinylboronate intermédiaire.

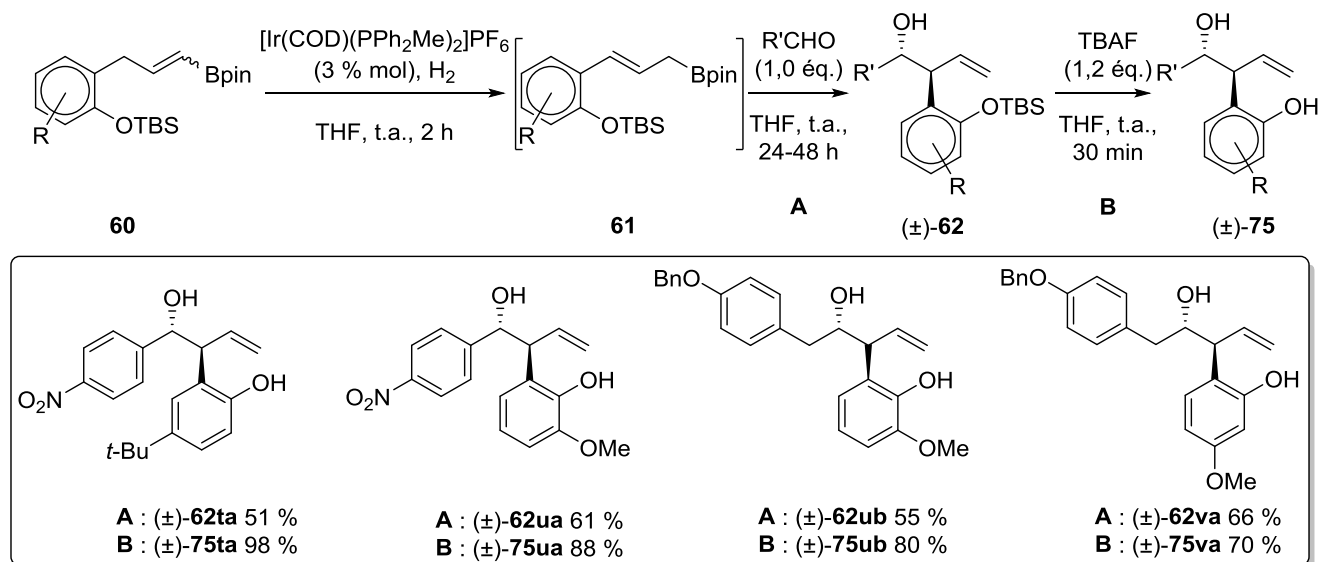


Schéma 123 : Synthèse d'alcools homoallyliques avec des centres aromatiques polysubstitués

La dernière étape de cyclisation de Mitsunobu donne les 2,3-dihydrobenzofuranes de configuration relative *Trans* désirés avec des rendements corrects et encore une fois avec une complète diastéréosélectivité. Les substituants sur le cycle aromatique en position *ortho* ou *méta* par rapport à la fonction phénol ne semble pas avoir une grande influence sur la faisabilité de la réaction de cyclisation. On note juste un rendement plus faible lorsque la fonction phénol est en *méta* du groupe OMe qui peut être dû à une nucléophilie du groupement hydroxy plus faible (Schéma 124).

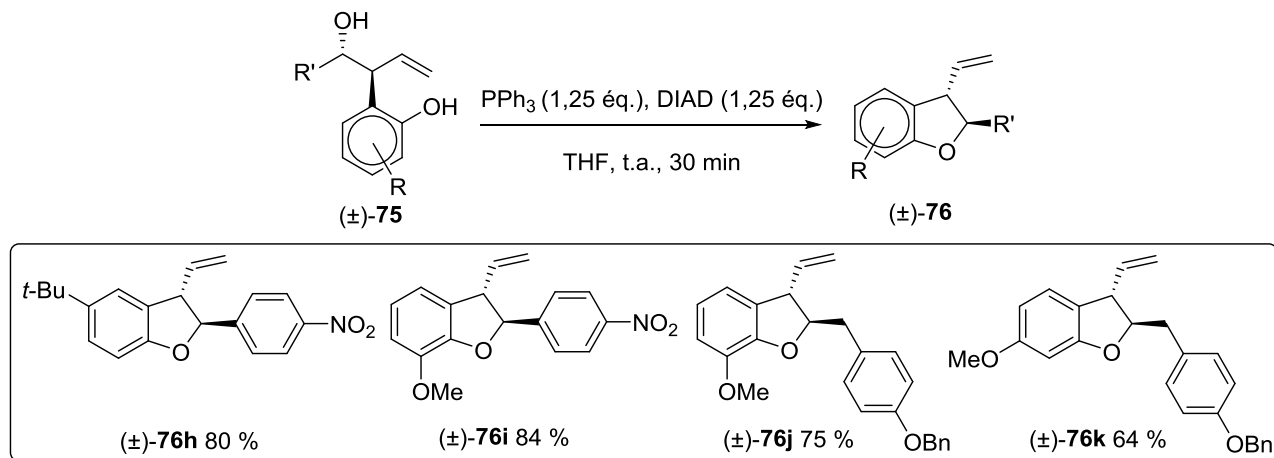


Schéma 124 : Synthèse de 2,3-dihydrobenzofuranes substitués

5.2.2 Synthèse de cycle à 7

Sur la base des travaux qui ont été décrits dans la littérature, nous avons voulu nous orienter vers la synthèse de cycle à 7 et ce d'autant plus que ce squelette carboné est présent dans certaines molécules naturelles ainsi que dans des candidats médicaments. Par exemple, il a été décrit qu'une benzo[*b*]oxepines permettait de stimuler la sécrétion d'œstrogène (Figure 27).^{24,25}

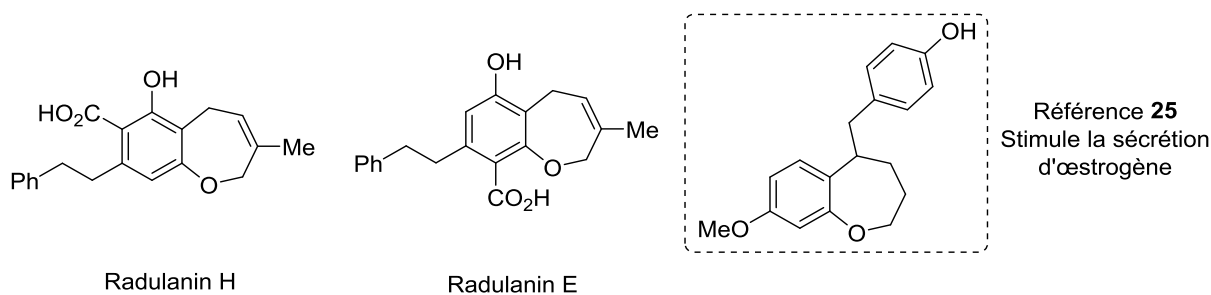


Figure 27 : Molécules comportant un cycle à 7

Nous avons donc voulu développer une synthèse de cette benzo[*b*]oxepines selon le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 125). A partir de l'alkényle boronate **60v** préalablement synthétisé et en utilisant un aldéhyde convenablement fonctionnalisé **84**, on peut envisager d'obtenir après isomérisation/allylboration, l'alcool homoallylique de configuration *Anti*. Après inversion de configuration du carbone qui porte la fonction alcool, on envisage la réaction de cyclisation du composé *Syn* pour obtenir le cycle à 7 chaînons. La déprotection du groupement benzyle pourra permettre une réduction concomitante de la double liaison.

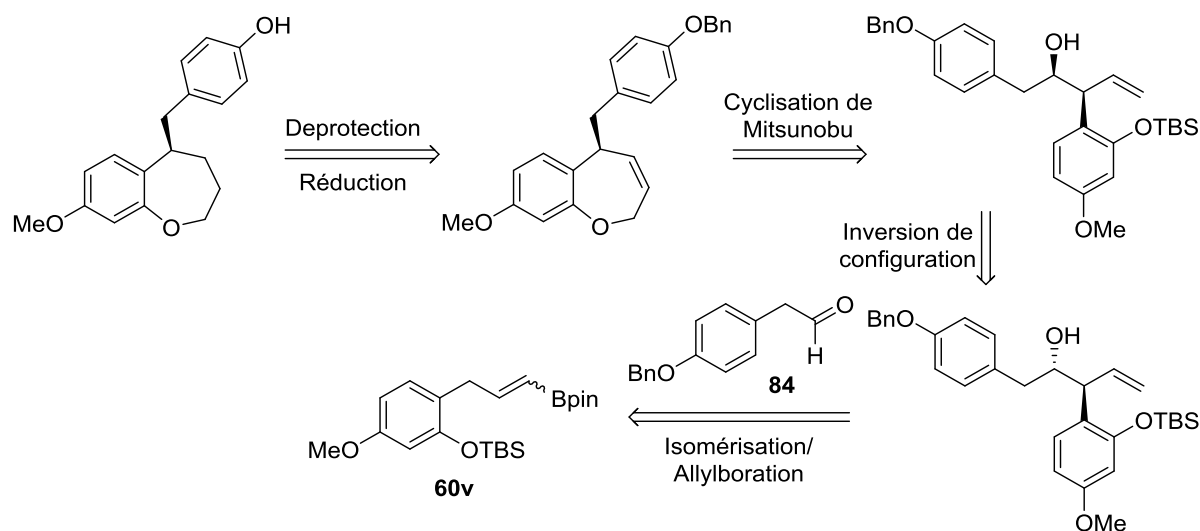


Schéma 125 : Analyse rétrosynthétique envisagée

L'aldéhyde utilisé ensuite est synthétisé à partir du 4-hydroxybenzaldéhyde en trois étapes. L'introduction du groupement benzyle est réalisée avec un rendement de 84 %. L'aldéhyde protégé est engagé dans une réaction de Wittig suivie d'une hydrolyse de la fonction méthyl éther d'énol en milieu acide pour donner l'aldéhyde désiré **84** (Schéma 126).

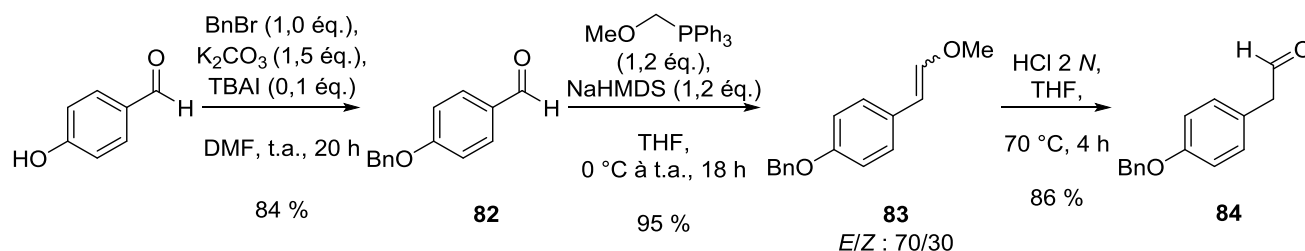


Schéma 126 : Synthèse de l'aldéhyde **84**

L'alkényle boronate **60v** est isomérisé avec de l' $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{PPh}_2\text{Me})_2]\text{PF}_6$ pour donner l'allylboronate de configuration *E* avec une conversion de 93 %. Ce dernier est engagé dans une réaction d'allylboration avec l'aldéhyde **84**. L'alcool homoallylique *Anti* est isolé avec un rendement satisfaisant de 66 % sur les deux étapes. Nous avons été surpris de constater que l'inversion de configuration du carbone qui porte la fonction alcool par une réaction de Mitsunobu avec l'acide *p*-nitrobenzoïque ne fonctionne pas. L'alcool homoallylique (\pm)-**62vb** utilisé est retrouvé en fin de réaction (Schéma 127).

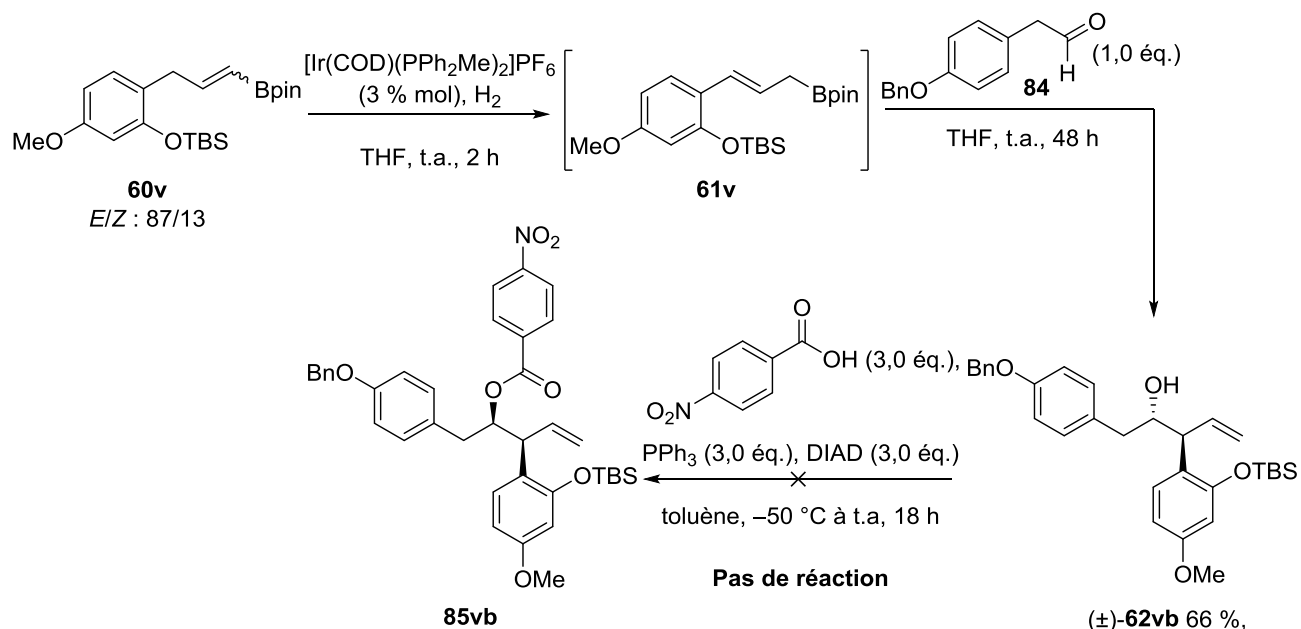


Schéma 127 : Tentative de synthèse de l'alcool homoallylique *Syn*

Les hypothèses que nous avons évoquées pour cet échec sont de deux types :

- Le groupement OTBS provoque peut-être un encombrement stérique important.
- L'alcool secondaire après activation par la triphénylphosphine est peut-être un mauvais groupe partant.

Afin de vérifier ces hypothèses, nous avons effectué la réaction d'inversion de configuration sur un substrat sans groupement OTBS sur le cycle aromatique.

Un test a donc été réalisé sur l'alcool homoallylique (\pm)-**62ia** obtenu précédemment. Les étapes d'inversion de configuration et de déprotection de l'ester formé sont réalisées avec des rendements satisfaisants (Schéma 128). L'inversion de configuration sur le produit obtenu se confirme sans ambiguïté en RMN ^1H étant donné que celui-ci est un diastéréoisomère de l'alcool homoallylique de départ. Le proton H^1 est caractéristique, pour l'isomère *Anti*, un déplacement chimique de 4,91 ppm et un doublet avec une constante de couplage de 8,3 Hz avec H^2 sont observés. Pour l'isomère *Syn*, un déplacement chimique de 4,96 ppm et un doublet avec une constante de couplage de 7,6 Hz avec H^2 sont observés.

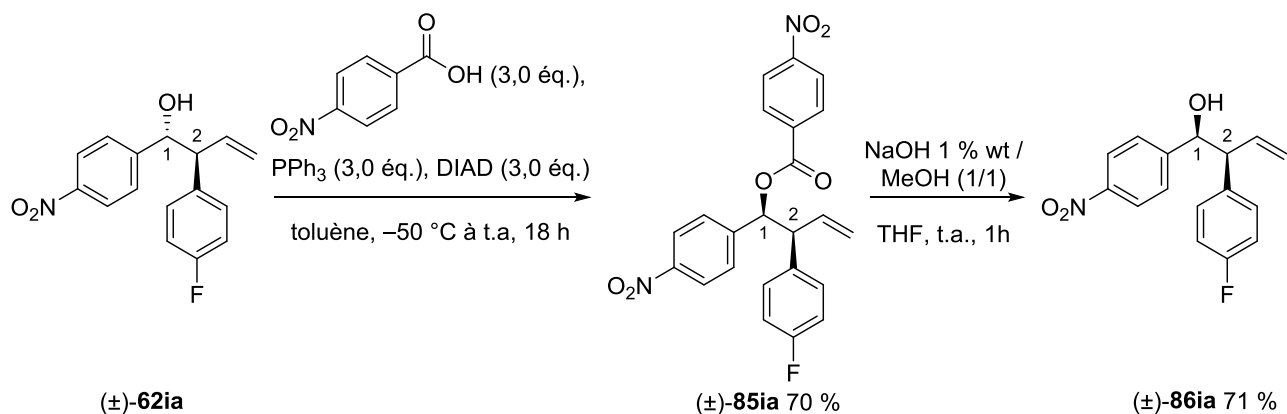


Schéma 128 : Inversion de configuration d'un alcool homoallylique obtenu précédemment

Il semble évident qu'un alcool benzylique est plus propice à la substitution nucléophile qu'un alcool aliphatique. Il est donc possible que ce résultat positif ne tienne qu'à la nature de la fonction alcool et non à l'encombrement stérique du groupement OTBS en *ortho* du cycle. Pour le vérifier, nous avons testé la réaction d'inversion de configuration sur l'alcool homoallylique (±)-**62qb** précédemment synthétisé.

La conversion n'est pas totale mais la formation de deux nouveaux composés est observée par RMN ^1H . Après purification, on isole l'ester (±)-**85qb** qui provient d'une réaction d'inversion avec un rendement de 25 %. Ceci a été confirmé en RMN ^1H par la suite en effectuant l'hydrolyse de la fonction ester qui conduit au diastéréoisomère *Syn* de l'alcool homoallylique de départ.

L'autre produit est le cycle à 5 (±)-**76b** qui doit résulter d'une réaction de cyclisation intramoléculaire du réactif de départ par attaque du doublet de l'oxygène suivie d'un clivage du groupement protecteur. Ces deux réactions $\text{S}_\text{N}2$ intermoléculaire et intramoléculaire sont donc concurrentes et se produisent avec un ratio 1/2,7 en faveur de la $\text{S}_\text{N}2$ intramoléculaire (Schéma 129).

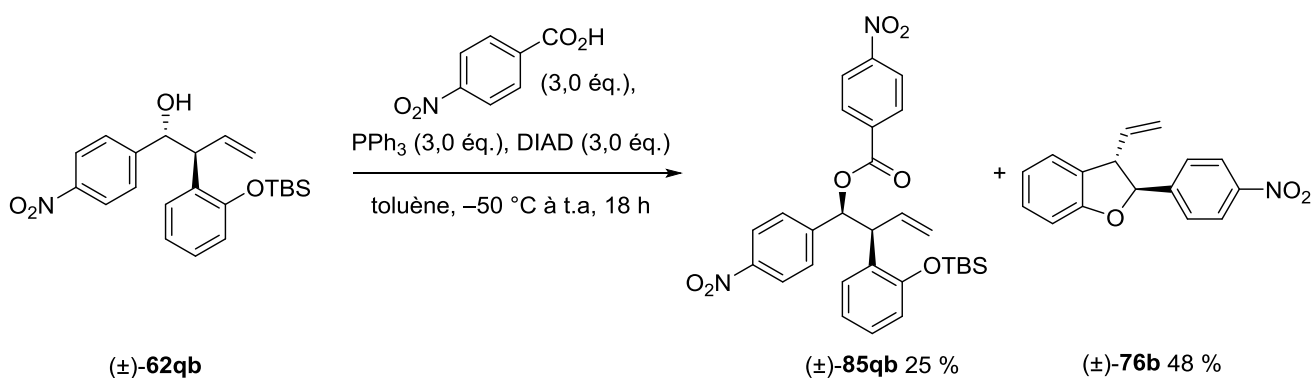


Schéma 129 : Inversion de configuration d'un alcool homoallylique portant un groupement OTBS

Ce résultat semble indiquer que l'échec de la réaction d'inversion avec le composé (±)-**62vb** était essentiellement dû à la faible réactivité de la fonction alcool secondaire dans les conditions de réaction en tant que groupe partant. On peut comprendre qu'une fonction alcool en position benzylique soit potentiellement un meilleur groupe partant. Par conséquent, il semble difficile d'atteindre l'objectif que l'on s'était fixé en utilisant notre stratégie.

Avant de fermer la parenthèse, nous avons voulu vérifier que le cycle à 7 chaînons est bien accessible à partir du diastéréomère *Syn* tel que décrit dans notre publication référence. Pour ce faire, l'ester isolé (\pm)-**85qb** est saponifié en milieu basique avec déprotection concomitante du groupement silylé. L'alcool homoallylique (\pm)-**86qb** est isolé avec un rendement de 80 % après purification. Celui-ci est engagé dans une réaction de Mitsunobu qui n'a pas conduit au produit attendu mais au (*Cis*)-2,3-dihydrobenzofurane avec un rendement de 80 % selon une réaction SN_2 intramoléculaire classique (Schéma 130).

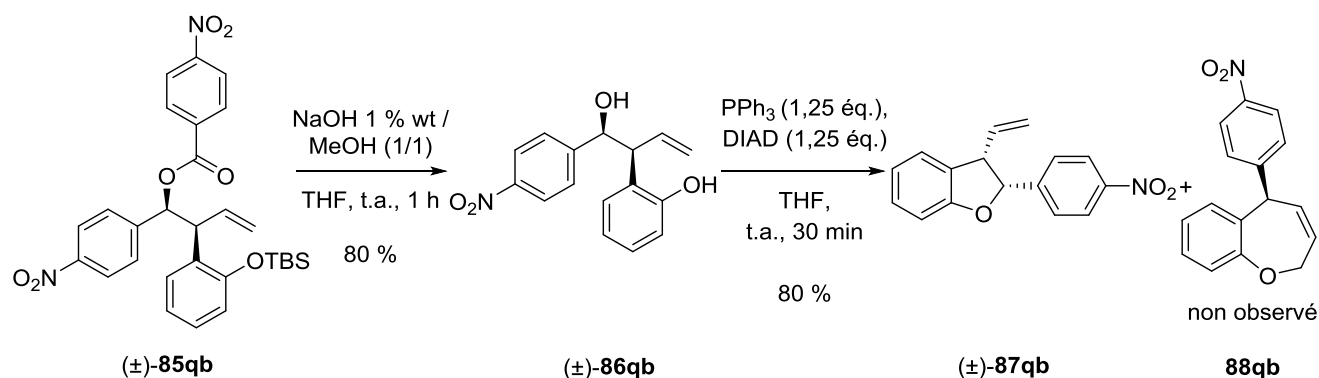


Schéma 130 : Essai infructueux pour donner le cycle à 7

Ce résultat est contraire au résultat proposé par Rodríguez-García.²² La seule différence entre nos travaux et ceux décrits repose sur la nature de l'aromatique lié au carbone qui porte la fonction alcool. Il nous a paru judicieux de confirmer l'hypothèse de l'influence négative du groupement nitro sur le noyau aromatique en synthétisant à nouveau les alcools homoallyliques avec une configuration relative *Syn* décrits dans la littérature.

Pour ce faire, nous avons effectué la réaction de Mitsunobu sur les composés (\pm)-**62qa** et **62qh** qui avaient été préalablement synthétisés.

Dans le cas de (\pm)-**62qa**, contrairement à ce qui précède, la réaction de Mitsunobu conduit à la formation du 2,3-dihydrobenzofurane (\pm)-**76a** de manière minoritaire et de deux esters avec un rendement de 68 %. Ceci s'explique par le fait que l'inversion de configuration n'est pas complète. Cette réaction d'acylation sans inversion de configuration a déjà été observée dans la littérature dans certaines conditions de réaction de Mitsunobu.²⁶ Ceci a été vérifié lors de l'étape de saponification/déprotection en milieu basique qui a conduit au produit désiré avec un rendement de 72 % sous la forme d'un mélange *Syn/Anti* : 85/15 (Schéma 131).

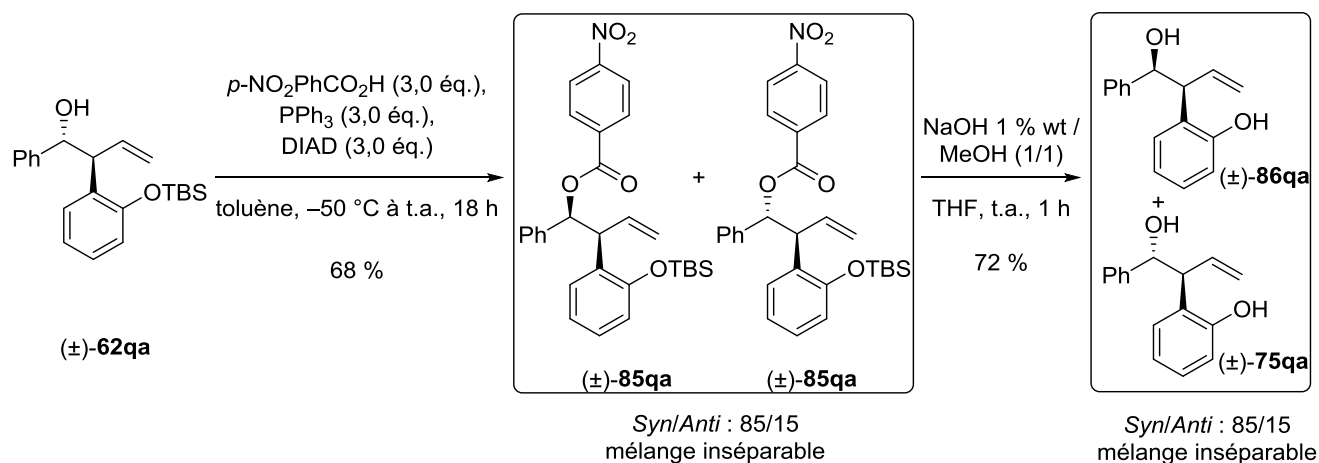


Schéma 131 : Inversion de configuration sur (±)-62qa

Dans le cas de **62qh**, l'alcool homoallylique est isolé avec un rendement de 65 % sous la forme d'un mélange *Syn/Anti* avec un ratio de 18/82. Cette exception en termes de diastéréosélectivité avait déjà été observée au préalable lors de la synthèse de **62af** lorsque que l'on utilise cet aldéhyde (voir chapitre 3, 2. Etude préliminaire et validation du concept). Etant donné qu'une faible quantité de composé *Syn* est formée, nous n'avons pas vu la nécessité de réaliser la réaction de Mitsunobu pour inverser la configuration du carbone portant la fonction alcool. La déprotection du TBS est effectuée avec du TBAF pour donner le phénol avec un rendement de 90 % sous la forme d'un mélange *Syn/Anti* avec des proportions inchangées (Schéma 132).

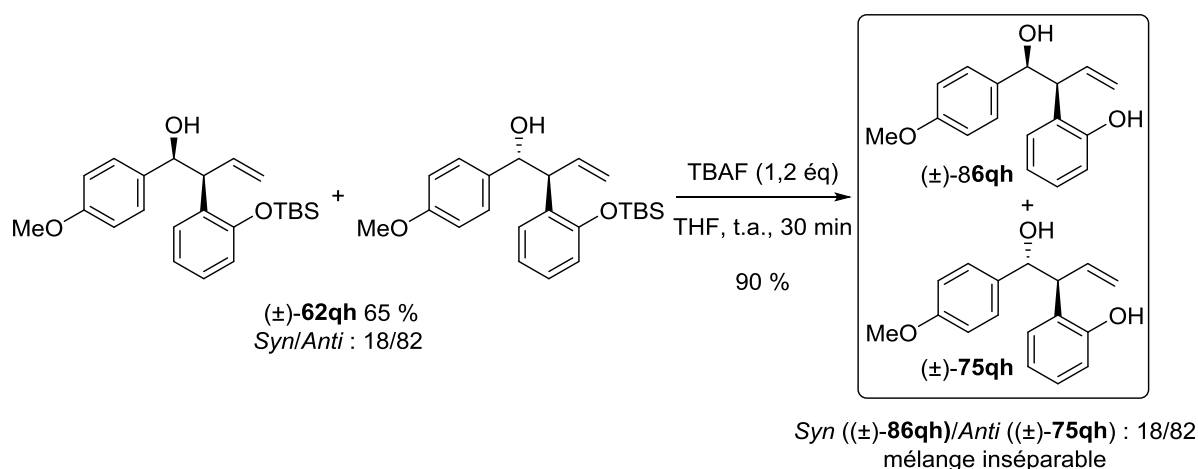
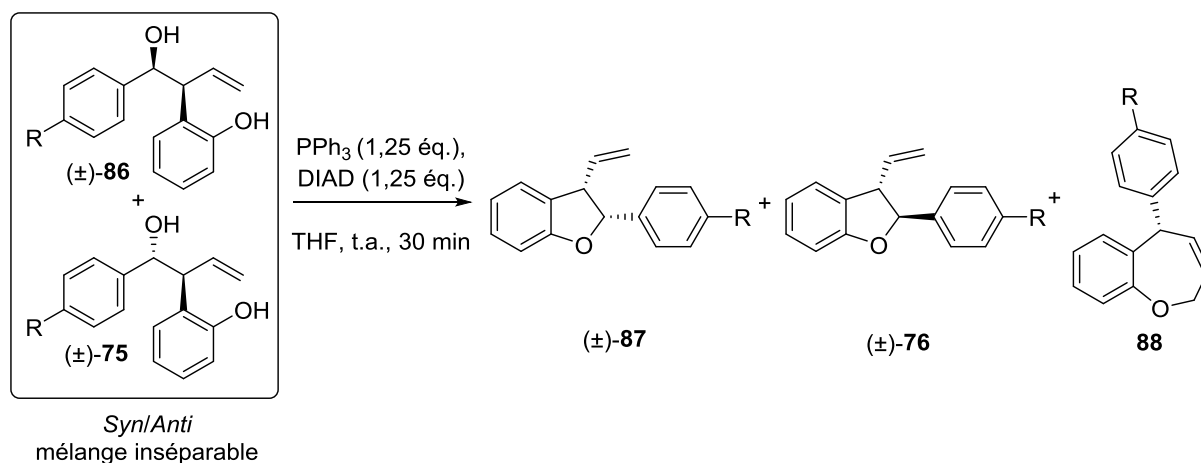


Schéma 132 : Synthèse de (±)-86qh

A partir des alcools homoallyliques (±)-86qa et (±)-86qh, nous avons voulu reproduire la réaction de cyclisation en espérant que le composé de configuration relative *Syn* conduise à la formation du cycle à 7 chaînons comme indiqué dans la littérature. Les résultats ont été bien plus compliqués et sont regroupés dans le tableau suivant.

Les 2,3-dihydrobenzofurane de configuration *Cis* et *Trans* sont facilement différenciés par RMN du proton. Le proton de l'oléfine en α du benzofurane de configuration *Cis* présente un déplacement chimique plus blindé (de l'ordre d'un ppm) que le déplacement chimique du proton de l'oléfine en α du benzofurane de configuration *Trans* (Tableau 19).



Entrée	Alcool de départ	Ratio <i>Syn/Anti</i> de l'alcool ^a	Ratio 87/76/88 ^a	Rendement ^b
1	 $(\pm)\text{-86qa} + (\pm)\text{-75qa}$	15/85	39/56/5	40 %
2	 $(\pm)\text{-86qh} + (\pm)\text{-75qh}$	18/82	2/90/8	75 %

^a Ratios déterminés par RMN ^1H ^b Rendement en produits isolés après chromatographie sur gel de silice

Tableau 19: Cyclisation de Mitsunobu d'alcool homoallylique de configuration *Syn*

Après réaction, un mélange complexe de trois molécules est obtenu dans les deux cas. Il apparaît clairement que le composé *Syn* ne conduit pas exclusivement au cycle à 7 ce qui remet en cause les résultats décrits dans la publication. Dans le cas où $\text{R} = \text{H}$ (Entrée 1), l'alcool homoallylique *Syn* conduit à la formation du cycle à 5 *Cis* mais vraisemblablement aussi au cycle à 5 *Trans* compte tenu du ratio observé ce qui est surprenant. Pour $\text{R} = \text{OMe}$, l'alcool homoallylique *Syn* est transformé préférentiellement en cycle à 7 mais également en cycle à 5 *Cis* et *Trans* (Entrée 2).

Il est difficile d'extraire de ce tableau des conclusions, surtout que l'on a l'impression que cette réaction de cyclisation à partir des alcools homoallyliques de configuration relative *Syn* est dépendante du substrat. Nous avons donc décidé d'arrêter cette étude aléatoire

6 Vers une séquence isomérisation/allylboration énantiosélective

Une séquence pour laquelle la réaction d'allylboration est asymétrique a été envisagée. Nous avons fait ce choix car la réaction d'allylboration avec nos substrats est diastéréospécifique et donc pourrait bien se prêter à cette étude. La réaction d'allylboration asymétrique est bien documentée dans la littérature et deux stratégies ont été envisagées pour la réaliser. Etant donné que la grande majorité des allylborationnés obtenus par réaction d'isomérisation n'ont pas été décrits et donc peu étudiés, pour ce rappel bibliographique, nous nous sommes volontairement limités au *E* crotyl boronate. Produit commercial qui peut présenter une réactivité proche de nos composés, même si on ne peut pas comparer un groupement méthyle avec un cycle aromatique.

6.1 Rappels bibliographiques

6.1.1 Chiralité induite par une copule chirale sur l'atome de bore

Prenant en considération les excès énantiométriques (ee) obtenus sur ce type de substrat, les meilleurs résultats sont cloisonnés à deux copules chirales.

Le diisopropyltartrate (*R,R*) ou (*S,S*) originellement appliqué au *E* crotyl boronate en 1987 par Roush a prouvé être une excellente copule chirale. Les ee obtenus par Roush et son équipe sont de l'ordre de 90 % en travaillant à basse température et avec une excellente diastéréosélectivité.²⁷

Ils montrent par ailleurs dans d'autres travaux que le crotylboronate portant un diisopropyltartrate de configuration (*R,R*) conduit à l'alcool homoallylique avec le carbone qui porte l'alcool de configuration *S*. Etant donné que le diastéréoisomère est *Anti*, il en a été déduit la configuration absolue de l'autre centre stéréogène (Schéma 133).²⁸

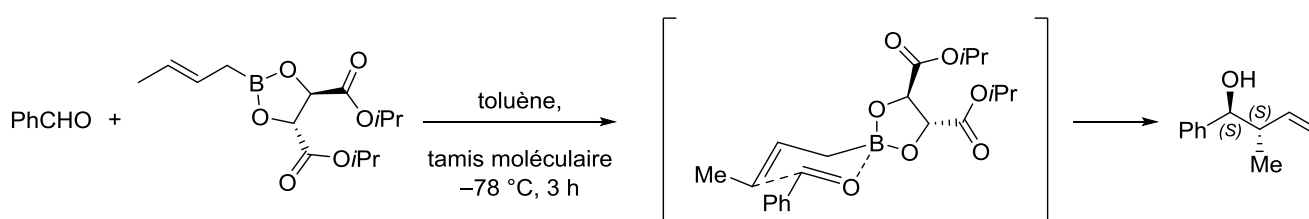


Schéma 133: Etat de transition avec le (*R,R*)-diisopropyltartrate

Depuis lors, des exemples d'applications de cette copule en synthèse totale sont largement décrits dans la littérature.^{29–31} Bien qu'efficaces, ces allylboronates demeurent instables et doivent être manipulés avec précaution (atmosphère inerte) à cause de la fonction boronate qui est facilement hydrolisable. Dans certaines conditions, cela constitue une limitation à leur emploi.

La seconde famille de copules chirales efficaces est celle des dérivés du camphre. Une étude très intéressante de Hoffmann *et al.* a été publiée en 1981.³² Dans cette dernière, ils ont étudié de nombreux diols dérivés du camphre afin d'élaborer une réaction d'allylboration asymétrique. Les résultats les plus prometteurs ont été obtenus avec un diol portant un groupement phényle. Une stabilisation induite par ce dernier serait responsable de l'attaque préférentielle d'une des faces de l'aldéhyde par l'allylboronate générant ainsi de bons excès énantiométriques (Figure 28).

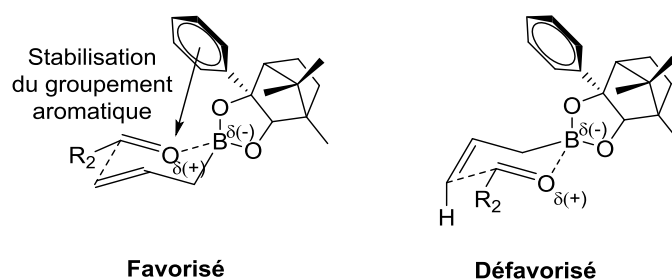


Figure 28 : Formation favorisée d'un état de transition par rapport à l'autre par l'effet d'un groupement aromatique

Cette copule a été par la suite peu étudiée, une publication de l'équipe de Brown en 1989 révèle que l'utilisation d'allylboronate de type *E*-crotyl portant cette copule donne des ee aléatoires et parfois peu satisfaisants.³³ Dès lors, cette copule a été délaissée au profit de la famille des tartrates jusqu'à une publication de Hall *et coll.* en 2003.³⁴ Ces derniers ont réétudié diverses copules dérivant du camphre avec un acide de Lewis (dans ce cas, du triflate de scandium). Par ce biais, ils ont mis au point une réaction d'allylboration et ont obtenu des excès énantiomériques supérieurs à 95 % avec des rendements corrects avec une copule dérivant du (+)-camphre. Seul le diastéréoisomère *Anti* est obtenu comme lors d'une réaction sans acide de Lewis. Un point non négligeable de leur méthode est la possibilité de recycler le diol qui n'est pas aisé à synthétiser. Un mécanisme pour expliquer ces bons résultats a été proposé, invoquant un état de transition de type Zimmerman-Traxler avec une complexation de l'acide de Lewis avec un oxygène (le moins encombré) du boronate provoquant ainsi une différenciation au niveau des deux faces d'attaque de l'aldéhyde (Schéma 134).

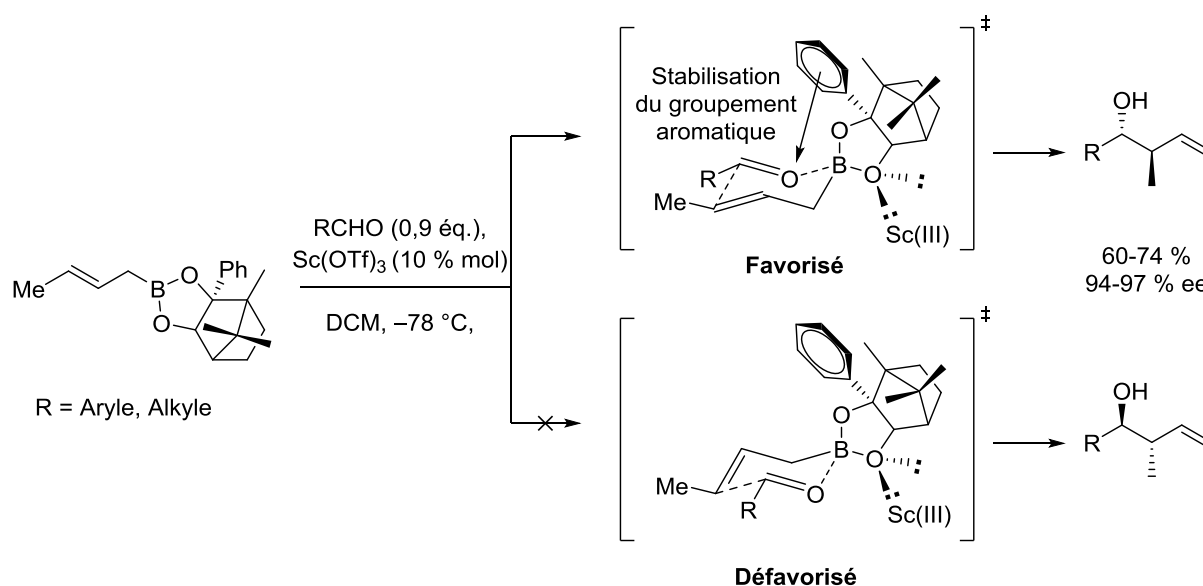


Schéma 134 : Réaction d'allylboration asymétrique avec une copule dérivée du camphre et un acide de Lewis

Cette copule a depuis lors été utilisée en synthèse totale de molécules naturelles. Un bon exemple est la synthèse d'analogue de la laulimalide en 2006.³⁵

6.1.2 Chiralité induite par un catalyseur

Une réaction d'allylboration asymétrique catalysée par un catalyseur chiral est intéressante à bien des égards. L'introduction d'une copule chirale sur un allylboronate peut parfois s'avérer problématique. Certains d'entre eux sont d'ailleurs instables. De plus, généralement la copule n'est pas réutilisée, c'est donc une réaction coûteuse en atome. Un processus catalytique évite ce genre de problèmes et permet de travailler avec des copules non chirales.

En 2002, partant du principe qu'une réaction d'allylboration pouvait être catalysée par un acide de Lewis sans que cela ait un effet sur la diastéréosélectivité de la réaction, l'équipe de Miyaoura rapporte l'utilisation d'un complexe BINOL-aluminium pour catalyser la réaction d'allylboration entre le *E* crotylboronate et le benzaldéhyde.³⁶ L'excès énantiomérique obtenu n'a été que de 51 % mais ces travaux ont ouvert la voie à bien d'autres recherches.

A partir de complexes diol-SnCl₄ développés à l'origine par Yamamoto, Hall a publié en 2006 une allylboration énantiosélective.³⁷ Dans le cas du *E* crotyl boronate, les excès énantiomériques obtenus sont de l'ordre de 70 %. L'usage d'une base inorganique est nécessaire pour piéger l'HCl formé *in situ* qui pourrait catalyser la réaction. En 2008, le même groupe publie une étude conséquente sur l'utilisation d'autres diols. En utilisant du (*R,R*)-Vivol, ils sont parvenus toujours dans le cas du *E* crotyl boronate à des excès énantiomériques de l'ordre de 90 % avec des rendements excellents.³⁸

L'utilisation d'acides phosphoriques chiraux a été également explorée. Le groupe d'Antilla a publié récemment une étude qui donne d'excellents résultats en termes d'énantiosélectivité et de rendements.³⁹ Avec l'utilisation d'un acide phosphorique chiral (le (*R*)-TRIP-PA) et à 0 °C, le *E* crotyl boronate réagit avec le benzaldéhyde pour conduire à l'alcool homoallylique correspondant avec un excès énantiomérique de 99 %. Le mécanisme proposé est un état de transition classique de type Zimmermam-Traxler avec activation du boronate par protonation d'un des deux oxygènes (Schéma 135).

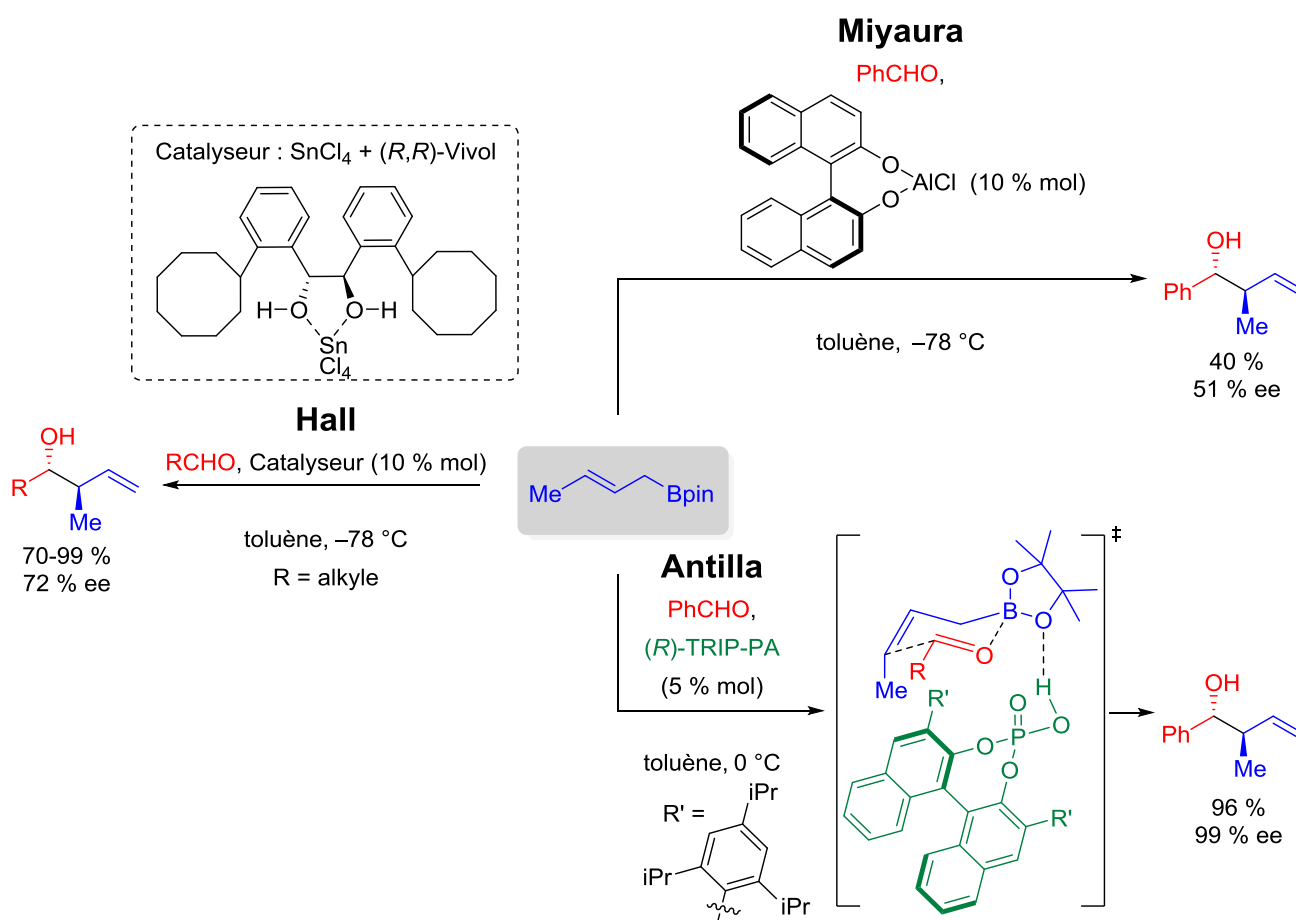


Schéma 135 : Différentes méthodes pour réaliser une crotylboration asymétrique

Très récemment, Goodman a travaillé sur le mécanisme exact de la réaction d'allylboration décrite par Antilla et a notamment réalisé des simulations par calculs DFT.⁴⁰ Il semblerait qu'en plus de la protonation d'un oxygène du boronate par le groupement hydroxyle de l'acide phosphorique comme ce qu'avait décrit Antilla, il y ait une interaction stabilisante supplémentaire entre la fonction carbonyle de l'acide phosphorique et l'hydrogène de l'aldéhyde. Cette stabilisation abaisserait le niveau d'énergie de l'état de transition et aurait un rôle crucial en ce qui concerne l'énantiosélectivité (Schéma 136).



c1ccccc1C=O + c1ccccc1/C=C/Bpin
 $\xrightarrow[\text{1,2-DCE, MS 4\AA, -15 }^{\circ}\text{C, 64 h}]{\begin{array}{c} [\text{Ir}]^+-\text{PCy}_3 \text{ (10 \% mol)} \\ (R)\text{-TRIP-PA (20 \% mol)} \end{array}}$
c1ccccc1[C@H](O)[C@@H](c2ccccc2)C=C

(1,0 éq.) (2,0 éq.)

83 %
Anti/Syn : 98/2
ee : 88 %

173

hydrolyse, d'obtenir le diol correspondant par recristallisation avec un rendement moyen non optimisé sur deux étapes (Schéma 138).

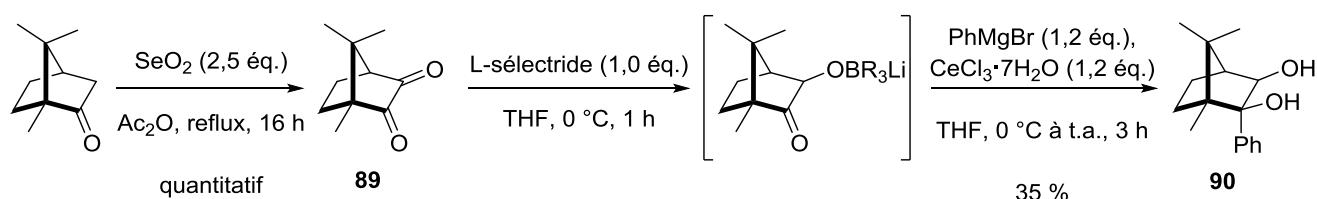


Schéma 138 : Synthèse de la copule dérivant du camphre

Par estérification, trois alkényles boronates portant une copule chirale ont donc été synthétisés. Après réaction avec le (*R,R*)-diisopropyltartrate, le vinylboronate **60x** est obtenu avec un rendement de 83 %. Ce produit étant très sensible, il doit être purifié par distillation et conservé sous atmosphère inerte. En ce qui concerne les deux autres boronates, ils ont été obtenus de manière quantitative et sont suffisamment stables pour être purifiés par chromatographie sur gel de silice (Schéma 139).

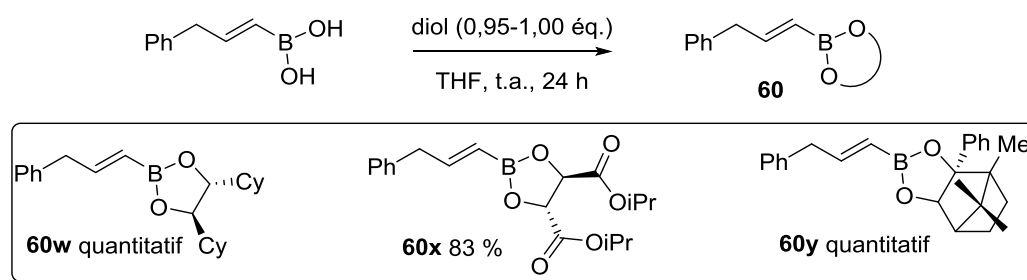
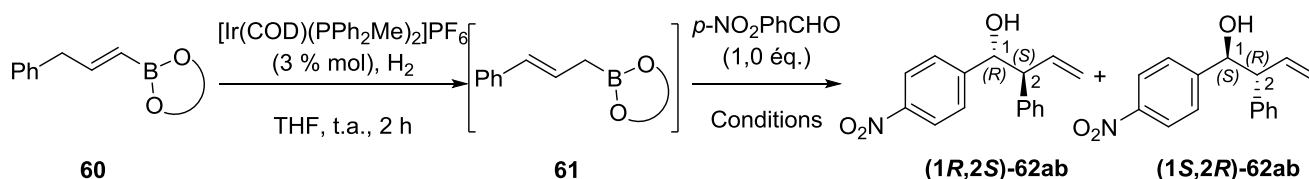


Schéma 139 : Synthèse de trois alkényles boronates chiraux

Ces trois nouveaux vinylboronates ont ensuite été utilisés dans la séquence isomérisation/allylboration. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 20).



Entrée	60	Conversion ^a	Conditions	Rdt ^b	e.r. ^c	Conf. Absolue ^d
1	60w	93 %	DCM, -78 °C à t.a, 48 h	60 %	50/50	-
2	60x	85 %	DCM, -78 °C, MS 4Å, 48 h	51 %	16/84	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
3	60y	91 %	DCM, -78 °C, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10 % mol), 48 h	45 %	55/45	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)

^a Conversion pour la réaction d'isomérisation déterminée par RMN ^1H , ^b Rendement en alcool homoallylique isolé, ^c ratios énantiomériques déterminés par HPLC du brut réactionnel, ^d Configuration absolue valable pour le produit majoritaire

Tableau 20 : Tests d'allylboration énantiosélective avec copules chirales

La première chose remarquable est que dans les trois cas étudiés, l'isomérisation fonctionne très bien et donne exclusivement l'allylboronate *E*. La réaction d'isomérisation n'est donc pas dépendante de la copule utilisée.

Pour l'allylboronate dérivé du dicyclohexyléthane diol, la réaction d'allylboration étant très lente à -78°C , la température a été remontée à température ambiante. Après 48 h, l'alcool homoallylique a été isolé avec un rendement de 60 % sous forme racémique (Entrée 1). Dans le cas du dérivé du tartrate, le ratio des deux énantiomères obtenu est de 16/84, soit un excès énantiomérique de 68 % (Entrée 2). Cet excès énantiomérique est modeste par rapport à ceux qui ont été observés avec d'autres allylboronates portant ce même auxiliaire chiral. Cependant, dans la grande majorité des cas, il s'agit de composés préparés à partir d'acides allylboroniques commerciaux, donc d'une grande pureté. Dans notre cas, l'allylboronate provenant de la réaction d'isomérisation n'est pas purifié et est utilisé en présence de complexe d'iridium dans la réaction d'allylboration. Ceci pourrait peut-être expliquer cette différence d'énantiosélectivité. D'après ce qui est décrit dans la littérature, lors de l'utilisation du (*R,R*)-diisopropyle-*L*-tartrate, on peut déduire que l'énantiomère majoritaire est le (1*S*,2*R*). Ceci a été vérifié par la suite en dérivatisant les alcools homoallyliques avec le réactif de Mosher.

Concernant le diol dérivé du camphre, dans les conditions mises au point par Hall, l'e.r. obtenu n'est que de 58/42 (Entrée 3). Il faut cependant noter que l'énantiomère majoritaire obtenu est le même que celui obtenu par Hall. Ce résultat décevant pourrait être expliqué par une compétition entre la stabilisation de la fonction aldéhyde avec les différents groupements aromatiques présents dans les deux conformations chaises possibles (Figure 29).

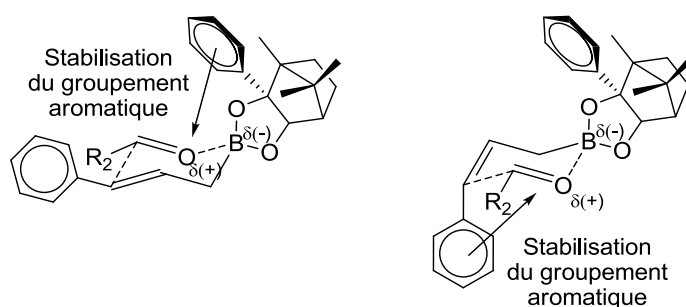
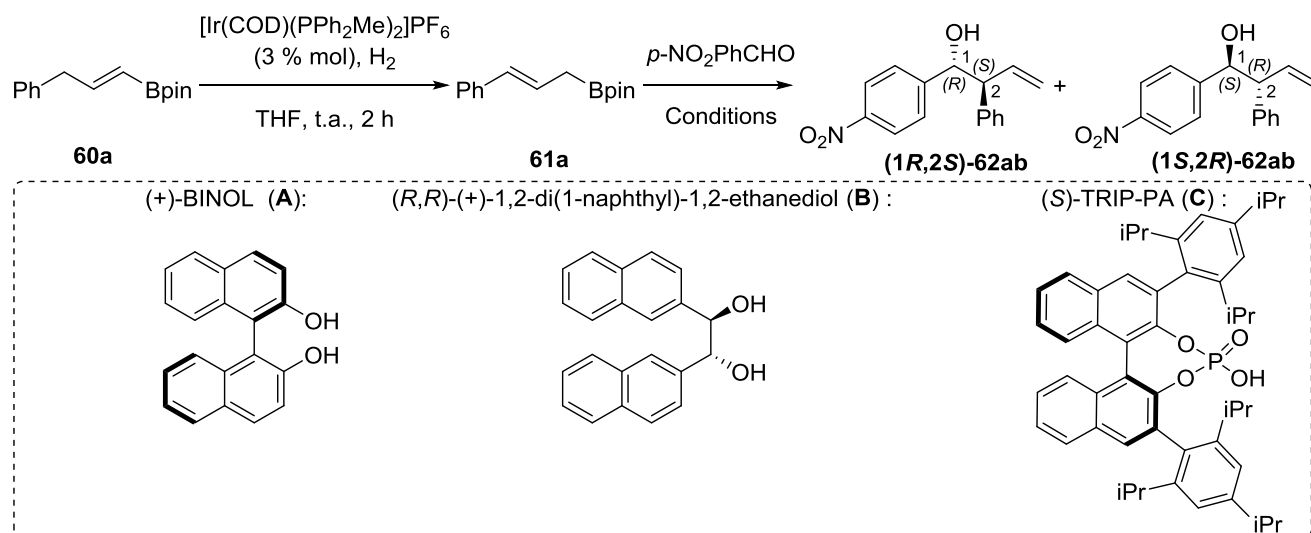


Figure 29 : Hypothèse sur le résultat décevant utilisé la copule dérivant du camphre

Quand bien même l'allylboronate dérivé du tartrate donne un résultat prometteur, il semble difficile de généraliser l'utilisation de cette copule dans notre méthodologie. L'introduction de cette copule sur l'atome de bore se fait à partir de l'acide boronique correspondant, mais l'estérification à partir d'un dérivé du pinacol est inefficace.⁴⁴ De plus, il est difficilement envisageable de préparer les vinylboronates dérivés du tartrate *via* une réaction de métathèse croisée étant donné que ceux-ci sont très instables lors de la purification.

6.2.2 Avec un catalyseur chiral

Nous nous sommes ensuite orientés vers la chiralité induite par le catalyseur. Le vinylboronate modèle choisi pour cette étude est préparé à partir de l'acide boronique commercial. Nous avons testé différents catalyseurs selon les conditions qui ont été décrites dans la littérature. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 21).



Entrée	Conditions	Rdt ^c	e.r. ^d	Conf. absolue
1	(A) (11 % mol), SnCl ₄ (10 % mol), Na ₂ CO ₃ , MS 4Å, toluène, –78 °C, 48 h	65 %	58/42	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)
2	(B) (11 % mol), SnCl ₄ (10 % mol), Na ₂ CO ₃ , MS 4Å, toluène, –78 °C, 72 h	54 %	36/64	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
3	(C) (5 % mol), toluène, 0 °C, 24 h ^a	53 %	15/85	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
4	(C) (5 % mol), toluène, 0 °C, 24 h ^b	45 %	13/87	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
5	(C) (5 % mol), DCM, 0 °C, 24 h ^b	43 %	16/84	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)
6	(C) (5 % mol), toluène, –30 °C, 96 h ^b	45 %	13/87	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)

^a allylboronate non purifié. ^b allylboronate purifié. ^c Rendement en alcool homoallylique isolé après purification sur gel de slice ^d déterminé par HPLC et par dérivatisation avec l'ester de Mosher. ^e Configuration absolue de l'énantiomère majoritaire

Tableau 21 : Mise au point de la réaction d'allylboration asymétrique

Dans un premier temps, nous avons travaillé dans les conditions mises au point par Hall en utilisant le (+)-BINOL en présence de SnCl₄ à basse température. Le ratio obtenu entre les deux énantiomères est de 58/42 (Entrée 1). L'utilisation d'un autre diol (Entrée 2) permet une légère amélioration de l'excès énantiomérique. Une étude approfondie avec d'autres diols tel que le (*R,R*)-Vivol mériterait d'être menée.

Avec l'acide phosphorique chiral utilisé par Antilla, sans purification de l'allylboronate intermédiaire, l'excès énantiomérique obtenu est de 70 % lorsque la réaction d'allylboration s'effectue à 0 °C pendant 24 h (Entrée 3). Pour confirmer que l'iridium résiduel après isomérisation n'interfère pas dans la réaction d'allylboration. L'allylboronate intermédiaire accompagné du vinylboronate de départ (les deux composés sont inséparables) ont été isolés par chromatographie flash et mis en réaction dans les conditions précédentes. L'excès énantiomérique a ainsi été amélioré (74 %) au prix d'une baisse de rendement. En effet, l'allylboronate se dégrade partiellement sur gel de silice (Entrée 4). Dans la suite de notre étude, l'allylboronate sera systématiquement filtré sur gel de silice avant la réaction d'allylboration. Changer le solvant (dichlorométhane, Entrée 5), ou la température (–30°C, Entrée 6) n'implique pas d'amélioration significative de l'énantiosélectivité de la réaction. Le mode opératoire dans le toluène à 0 °C sera conservé pour la suite de notre étude.

Dans tous les essais, les excès énantiomériques ont été déterminés par HPLC ou par analyse RMN ^1H et ^{19}F des esters de Mosher obtenus par dérivatisation non racémisante des alcools homoallyliques (Schéma 140).

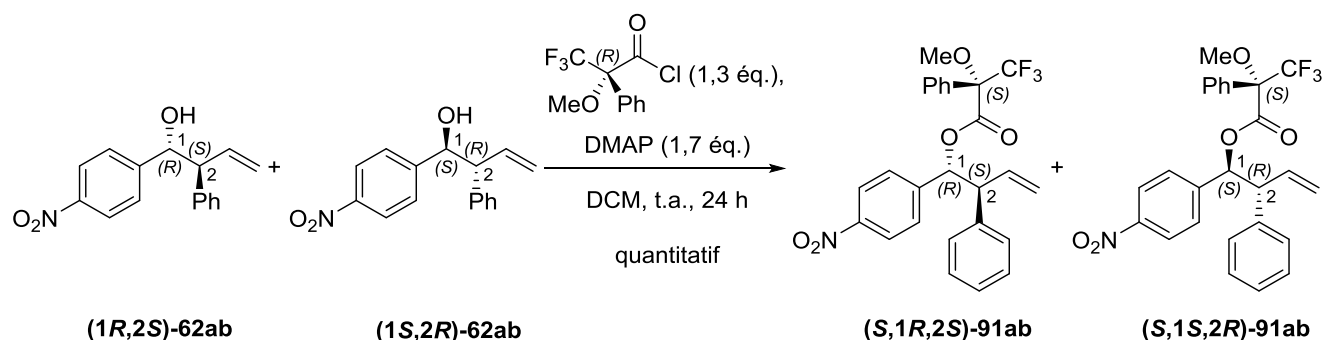


Schéma 140 : Esterification avec l'ester de Mosher

L'introduction d'un ester de Mosher sur un alcool homoallylique permet également d'établir la configuration absolue du centre asymétrique portant la fonction alcool secondaire. Sachant que la configuration relative entre les deux centres stéréogènes est *Anti*, on peut ainsi déduire la configuration absolue du deuxième centre asymétrique.

L'ester de Mosher utilisé est de configuration absolue *R*. En réagissant sur le brut réactionnel de la réaction d'allylboration, deux diastéréoisomères sont générés. Dans le cas du diastéréoisomère (*S*,1*R*,2*S*), en projection de Newman, le groupement aromatique en α de l'alcool est éclipsé par le groupement phényle de l'ester de Mosher. Les protons du groupement aromatique en α de l'alcool seront donc blindés car ils sont situés à l'intérieur du cône de blindage du phényle. Dans le cas du diastéréoisomère (*S*,1*S*,2*R*), le phénomène est inversé, cette fois-ci c'est le groupement que l'on nommera A qui se situe dans le cône de blindage du phényle. Les protons du groupement A, en particulier les protons vinyliques, seront donc blindés par rapport à l'autre diastéréoisomère (Figure 30).⁴⁵

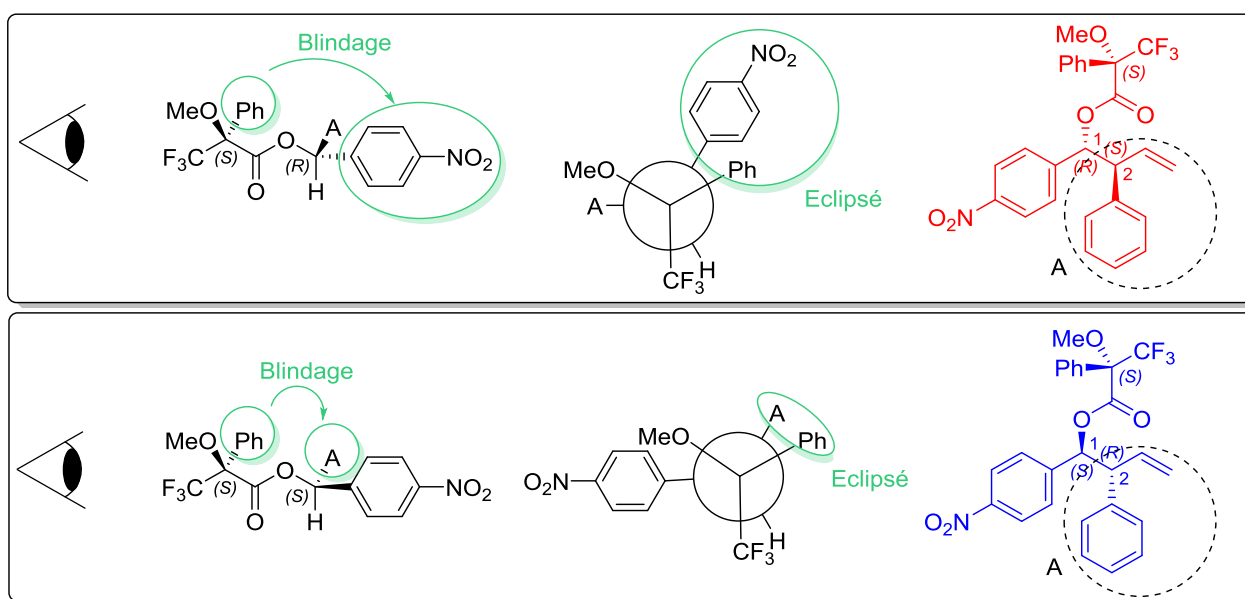


Figure 30 : Comment attribuer les configurations absolues des centres asymétriques avec l'ester de Mosher

Le spectre RMN ^1H des esters de Mosher provenant de l'Entrée 3 du tableau précédent (e.r. : 13/87) indique sans équivoque les deux diastéréoisomères et vient conforter ce qui a été dit pour attribuer les configurations absolues (**NB** : Certaines parties du spectre RMN sont afin de bien observer les signaux caractéristiques) (Figure 31).

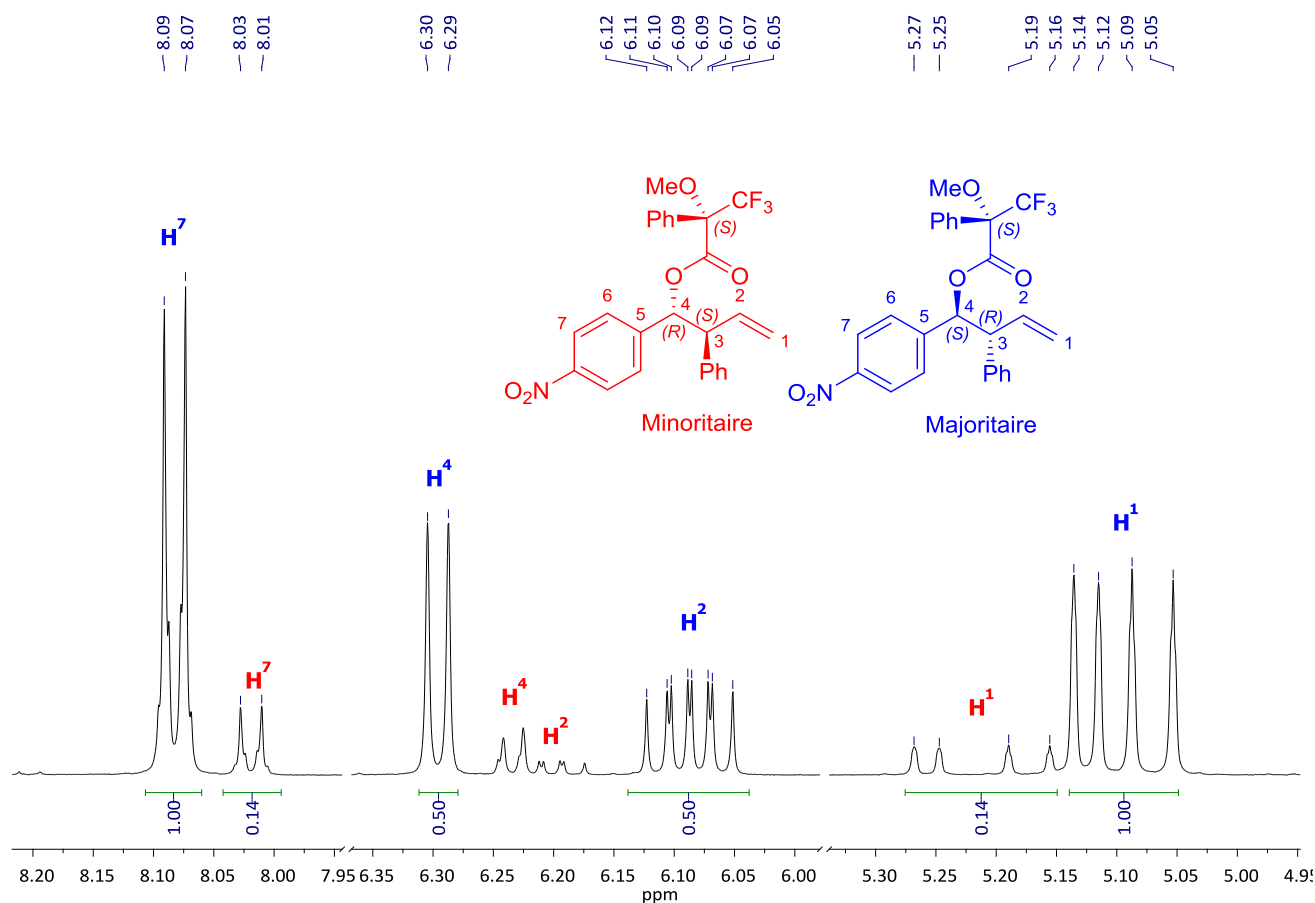
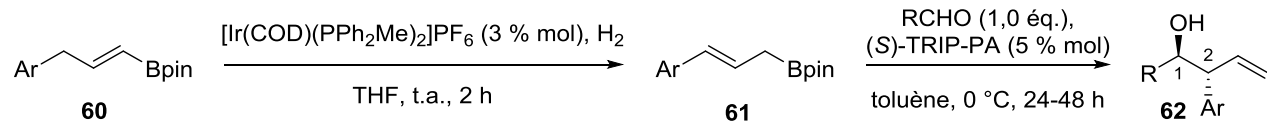


Figure 31 : Spectre RMN ^1H du mélange d'énantiomères obtenu

Par RMN ^1H , on vérifie bien que l'énantiomère (1*S*,2*R*) conduisant au diastéréoisomère (1*S*,2*R*) représenté ici en bleu est formé de manière majoritaire. En effet, le groupement aromatique en α de l'alcool est déblindé. Dans le cas de l'énantiomère (1*R*,2*S*) conduisant au diastéréoisomère (1*R*,2*S*) représenté ici en rouge, la chaîne carbonée est déblindée.

Dans la suite de cette étude, les conditions mises au point précédemment ont été conservées pour la généralisation à d'autres vinylboronates et d'autres aldéhydes. Les conditions utilisées sont celles utilisant un allylboronate filtré sur silice et un acide phosphorique chiral lors de la réaction d'allylboration à 0 °C dans le toluène. Le rendement indiqué dans le tableau est un rendement sur deux étapes et qui tient compte de la perte de produit éventuelle lors de la filtration du brut réactionnel de la réaction d'isomérisation (Tableau 22).



Entrée	Ar =	R =	Produits	Rdt	e.r.	Entrée	Ar =	R =	Produits	Rdt	e.r.
1				45	13/87	6				20	20/80
2				33	12/88	7				43	10/90
3				25	20/80	8				40	21/79
4				52	23/77	9				44	20/80
5				35	21/79	10				37	19/81

Tableau 22 : Généralisation de l'allylboration asymétrique

Afin de faciliter la lecture, le résultat obtenu avec l'alkényle boronate **60a** est également reporté dans le tableau (Entrée 1). Lorsque l'on fait varier la nature du vinylboronate de départ, en utilisant un même aldéhyde lors de la réaction d'allylboration, on observe des variations d'excès énantiomériques pouvant aller de 54 % (Entrée 4) à 80 % (Entrée 7). Il est assez difficile de tirer une conclusion de ces résultats. Les variations des rendements globaux s'expliquent aussi par des réactions d'isomérisation plus ou moins paresseuses. C'est le cas en particulier avec le vinylboronate portant un noyau indolique. Nous avons ensuite fait varier l'aldéhyde en utilisant le vinylboronate qui avait donné la meilleure énantiosélectivité. Avec un aldéhyde α,β -insaturé ou aliphatique, on observe une légère baisse de l'e.r. (Entrées 8 et 9), ainsi que lorsque l'on utilise un aldéhyde aromatique riche en électrons (Entrée 10).

Dans tous les cas étudiés, quand bien même l'e.r. obtenu est très satisfaisant, il est inférieur aux e.r. observés par Antilla ou par Murakami. Cette baisse peut être expliquée par une interaction du groupement phényle qui vient perturber la formation de la liaison H entre l'hydroxyle de l'acide phosphorique et l'oxygène du boronate par un effet électronique ou stérique (Schéma 141).

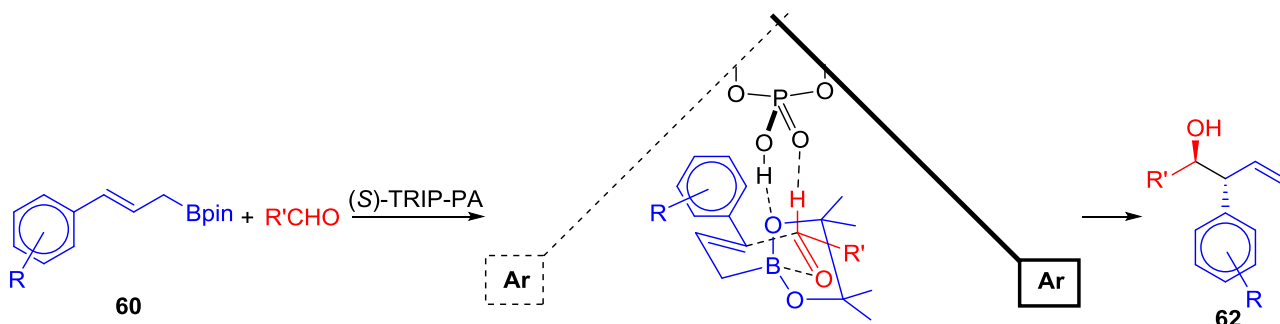


Schéma 141 : Hypothèse pour expliquer pourquoi une baisse de l'e.r. est observée

7 Conclusion et perspectives

Nous avons développé au cours de ce Chapitre 3 une méthode généralisable pour synthétiser des 3-aryle-1-propényles boronates. Ces derniers ont été engagés dans une réaction d'isomérisation pour donner sélectivement l'allylboronate de configuration *E*. Ces allylboronates peuvent avantageusement réagir avec des aldéhydes pour donner des alcools homoallyliques originaux avec une complète diastéréosélectivité. Nous avons également investigué une allylboration énantiosélective et avons obtenu des résultats très prometteurs avec un acide phosphorique chiral. Les alcools homoallyliques obtenus peuvent par exemple être dérivatisés en lactones jamais décrites dans la littérature. En positionnant judicieusement un groupement phénolique sur l'alcool homoallylique obtenu, il est possible de former des 2,3-dihydrobenzofuranes *via* une réaction de Mitsunobu intramoléculaire.

Les résultats obtenus au cours des études consignées dans ce Chapitre 3 ouvrent le champ à de nombreuses perspectives. Une fonctionnalisation de la chaîne carbonée de l'allylbenzène pourrait s'avérer intéressante pour générer plus de complexité moléculaire. L'utilisation d'autres électrophiles tels que les imines (à la place de la fonction aldéhyde) pourrait également être une piste fructueuse. Enfin, la formation de 2,3-dihydrobenzofuranes peut être appliquée à la synthèse totale de molécule naturelle. C'est ce que nous verrons dans le Chapitre 4 de ce mémoire.

Bibliographie Chapitre 3 :

- (1) Hanessian, S.; Giroux, S.; Larsson, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5481–5484.
- (2) Shimizu, H.; Igarashi, T.; Miura, T.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11465–11469.
- (3) Goldberg, S. D.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 807–810.
- (4) Perner, R. J.; Lee, C.-H.; Jiang, M.; Gu, Y.-G.; DiDomenico, S.; Bayburt, E. K.; Alexander, K. M.; Kohlhaas, K. L.; Jarvis, M. F.; Kowaluk, E. L.; Bhagwat, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2803–2807.
- (5) Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859–7871.
- (6) Lhermitte, F.; Carboni, B. *Synlett* **1996**, *1996*, 377–379.
- (7) Endo, K.; Hirokami, M.; Shibata, T. *Synlett* **2009**, *2009*, 1331–1335.
- (8) Kiesewetter, E. T.; O'Brien, R. V.; Yu, E. C.; Meek, S. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6026–6029.
- (9) Blanco, O. M.; Castedo, L. *Synlett* **1999**, *1999*, 557–558.
- (10) Ettari, R.; Micale, N. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3574–3576.
- (11) Voigtritter, K.; Ghorai, S.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697–4702.
- (12) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414–7415.
- (13) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160–17161.
- (14) Sundararaju, B.; Achard, M.; Demerseman, B.; Toupet, L.; Sharma, G. V. M.; Bruneau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2782–2785.
- (15) Sharma, V.; Kumar, P.; Pathak, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 491–502.
- (16) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichima Acta* **2005**, *38*, 49–56.
- (17) Chowdhury, A. D.; Ray, R.; Lahiri, G. K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5497–5499.
- (18) Hemelaere, R.; Carreaux, F.; Carboni, B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6786–6792.
- (19) Yamamoto, Y.; Kurihara, K.; Yamada, A.; Takahashi, M.; Takahashi, Y.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 537–542.
- (20) Wildemann, H.; Dünkemann, P.; Müller, M.; Schmidt, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 799–804.
- (21) Lucas, B. S.; Fisher, B.; McGee, L. R.; Olson, S. H.; Medina, J. C.; Cheung, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12855–12860.
- (22) Jiménez-González, L.; García-Muñoz, S.; Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 8762–8769.
- (23) Kitching, M. O.; Hurst, T. E.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2925–2929.
- (24) Yoshida, M.; Nakatani, K.; Shishido, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5702–5708.
- (25) Sarkhel, S.; Sharon, A.; Trivedi, V.; Maulik, P. R.; Singh, M. M.; Venugopalan, P.; Ray, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5025–5033.
- (26) Dodge, J. A.; Trujillo, J. I.; Presnell, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 234–236.
- (27) Roush, W. R.; Palkowitz, A. D.; Palmer, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 316–318.
- (28) Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6339–6348.
- (29) Cossy, J.; Bauer, D.; Bellosta, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5909–5922.
- (30) Pasqua, A. E.; Ferrari, F. D.; Hamman, C.; Liu, Y.; Crawford, J. J.; Marquez, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6989–6997.

- (31) Frost, J. R.; Pearson, C. M.; Snaddon, T. N.; Booth, R. A.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9366–9371.
- (32) Herold, T.; Schrott, U.; Hoffmann, R. W.; Schnelle, G.; Ladner, W.; Steinbach, K. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 359–374.
- (33) Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1570–1576.
- (34) Lachance, H.; Lu, X.; Gravel, M.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10160–10161.
- (35) Faveau, C.; Mondon, M.; Gesson, J.-P.; Mahnke, T.; Gebhardt, S.; Koert, U. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8305–8308.
- (36) Ishiyama, T.; Ahiko, T.; Miyaaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12414–12415.
- (37) Rauniyar, V.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2426–2428.
- (38) Rauniyar, V.; Zhai, H.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8481–8490.
- (39) Jain, P.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884–11886.
- (40) Grayson, M. N.; Pellegrinet, S. C.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2716–2722.
- (41) Miura, T.; Nishida, Y.; Morimoto, M.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11497–11500.
- (42) Lachance, H.; St-Onge, M.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4180–4183.
- (43) Meyer, W. L.; Lobo, A. P.; McCarty, R. N. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1754–1762.
- (44) Roy, C. D.; Brown, H. C. *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.* **2007**, *138*, 879–887.
- (45) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441–1457.

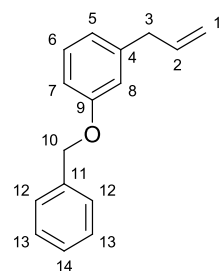
Experimental Part

Preparation of allylbenzene derivatives

Via Suzuki coupling

General procedure for the Suzuki coupling: To a solution of the desired boronic acid in technical toluene, was added K_2CO_3 (1.0 eq), allylbromide (1.0 eq) and $Pd(OAc)_2$ (0.02 % mol). The resulting mixture was heated at 90 °C overnight. After this time, water was added, and the reaction mixture was extracted with Et_2O . Organic phase was washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired compound.

1-allyl-3-(benzyloxy)benzene (65g)



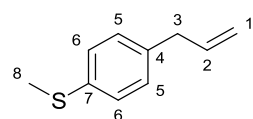
$C_{16}H_{16}O$
MW = 224.30 $g \cdot mol^{-1}$
Colourless oil
Yield: 90 %

By using general procedure: 3-(benzyloxy)phenylboronic acid (0.30 g, 1.31 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (0.18 g, 1.31 mmol, 1.00 eq), allylbromide (0.11 mL, 1.31 mmol, 1.00 eq) and $Pd(OAc)_2$ (118.00 μL of a $2.22 \cdot 10^{-3} mol \cdot L^{-1}$ solution of $Pd(OAc)_2$ in toluene) in toluene (7.50 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ $EtOAc$ 90:10 as the eluent to afford **65g** as a colourless oil (0.26 g, 90 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.39 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, H^3), 5.10 (s, 2H, H^{10}), 5.10-5.19 (m, 2H, H^1), 6.02 (ddt, 1H, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, $^3J_{HH}$ = 10.1 Hz, $^3J_{HH}$ = 16.9 Hz, H^2), 6.85-6.90 (m, 3H, H^{ar}), 7.25-7.30 (m, 1H, H^{ar}), 7.35-7.51 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 40.28 (C3), 69.95 (C10), 112.33 (C7 or C8), 115.33 (C7 or C8), 115.99 (C1), 121.30 (C5), 127.57 (C12), 127.96 (C14), 128.60 (C13), 129.44 (C6), 137.16 (C4), 137.24 (C2), 141.79 (C11), 159.02 (C9).

(4-allylphenyl)(methyl)sulfane (65l)



$C_{10}H_{12}S$
MW = 164.27 $g \cdot mol^{-1}$
Colourless oil
Yield: 85 %

By using general procedure: 4-(methylthio)phenylboronic acid (0.30 g, 1.78 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (0.24 g, 1.78 mmol, 1.00 eq), allylbromide (0.15 mL, 1.78 mmol, 1.00 eq) and $Pd(OAc)_2$ (160.00 μL of a $2.22 \cdot 10^{-3} mol \cdot L^{-1}$ solution of $Pd(OAc)_2$ in toluene) in toluene (10 mL). Crude was purified by column

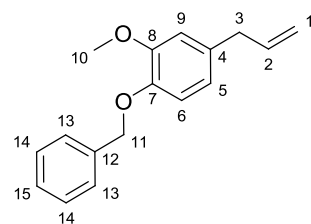
chromatography by using Cyclohexane/ $EtOAc$ 95:5 as the eluent to afford **65l** as a colourless oil (0.33 g, 85 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.52 (s, 3H, H^8), 3.41 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.6 Hz, H^3), 5.10-5.18 (m, 2H, H^1), 5.95-6.08 (m, 1H, H^2), 7.17-7.29 (m, 4H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 16.32 (C8), 39.68 (C3), 115.92 (C1), 127.18 (C6), 129.16 (C5), 135.71 (C7), 137.15 (C4), 137.32 (C2).

Protection of eugenol

4-allyl-1-(benzyloxy)-2-methoxybenzene (65h)



$C_{17}H_{18}O_2$
MW = 254.32 $g \cdot mol^{-1}$
Colourless oil
Yield: quant

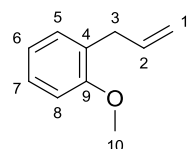
To a solution of pre-washed 60 % NaH dispersed in oil (0.24 g, 6.09 mmol, 2.00 eq) in anhydrous THF (8 mL) was added freshly distilled eugenol (0.47 mL, 3.04 mmol, 1.00 eq) at 0 °C. After 30 minutes, benzyl bromide (0.43 mL, 3.64 mmol, 1.20 eq) was added dropwise. The mixture was next heated under reflux condition overnight. Water

was added to the solution and the mixture was extracted three times with Et_2O . Organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ $EtOAc$ 95:5 as the eluent to afford **65h** as a colourless oil (0.77 g, quantitative yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.38 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.7 Hz, H^3), 3.92 (s, 3H, H^{10}), 5.10-5.17 (m, 2H, H^1), 5.18 (s, 2H, H^{11}), 6.01 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.7 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 16.8 Hz, H^2), 6.70-6.89 (m, 3H, H^{ar}), 7.31-7.50 (m, 5H, H^{ar}). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 39.87 (C3), 55.99 (C10), 71.27 (C11), 112.53 (C9), 114.39 (C6), 115.68 (C1), 120.48 (C5), 127.32 (C13), 127.78 (C15), 128.53 (C14), 133.37 (C4), 137.47 (C12), 137.67 (C2), 146.62 (C7), 149.72 (C8).

From 2-allylphenol

1-allyl-2-methoxybenzene (65m)



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$
 MW = 148.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 86 %

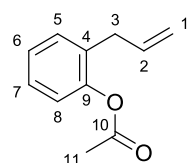
To a solution of 2-allylphenol (0.40 g, 2.98 mmol, 1.00 eq) in technical grade acetone (20 mL) were added K_2CO_3 (1.64 g, 11.92 mmol, 4.00 eq) and iodomethane (0.74 mL, 11.92 mmol, 4.00 eq). The resulting mixture was heated at reflux overnight. The mixture was then cooled to room temperature and filtrated through celite.

The organic phase was concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **65m** as a colourless oil (0.38 g, 86 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.55 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, H^3), 3.94 (s, 3H, H^{10}), 5.18-5.24 (m, 2H, H^1), 6.09-6.23 (m, 1H, H^2), 6.97-7.07 (m, 2H, H^{ar}), 7.28-7.36 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 34.38 (C3), 55.38 (C10), 110.40 (C8), 115.44 (C1), 120.62 (C6), 127.44 (C7), 128.70 (C4), 129.88 (C5), 137.13 (C2), 157.37 (C9).

2-allylphenyl acetate (65n)



$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$
 MW = 176.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 95 %

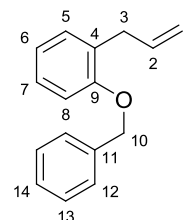
To a solution of 2-allylphenol (0.50 g, 3.72 mmol, 1.00 eq) were added Ac_2O (5 mL) and triethylamine (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 18 h and the black resulting solution was next quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic

phases were washed with a 1 M NaOH solution, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **65n** as a colourless oil (0.62 g, 95 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.34 (s, 3H, H^{11}), 3.39 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, H^3), 5.14-5.17 (m, 2H, H^1), 5.95-6.03 (m, 1H, H^2), 7.12-7.13 (m, 1H, H^{ar}), 7.24-7.27 (m, 1H, H^{ar}), 7.28-7.33 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 20.88 (C11), 34.74 (C3), 116.22 (C1), 122.50 (C8), 126.20 (C6), 127.48 (C7), 130.44 (C5), 131.97 (C4), 135.98 (C2), 149.10 (C9), 169.26 (C10).

1-allyl-2-(benzyloxy)benzene (65o)



$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$
 MW = 224.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 67 %

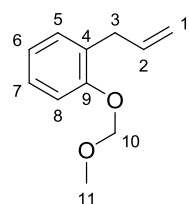
To a solution of 60 % dispersed in oil NaH (0.14 g, 3.57 mmol, 1.20 eq) in dry THF (5 mL) at 0 °C was added dropwise 2-allylphenol (0.40 g, 2.98 mmol, 1.00 eq). After 30 minutes, BnBr (0.37 mL, 3.13 mmol, 1.05 eq) was added dropwise. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was next quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic phases were

washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 98:2 as the eluent to afford **65o** as a colourless oil (0.45 g, 67 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.55 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, H^3), 5.12-5.19 (m, 2H, H^1), 5.16 (s, 2H, H^{10}), 6.05-6.19 (m, 1H, H^2), 6.98-7.04 (m, 2H, H^{ar}), 7.25-7.29 (m, 2H, H^{ar}), 7.39-7.54 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 34.57 (C3), 69.96 (C10), 111.79 (C8), 115.57 (C1), 120.90 (C6), 127.19 (C12), 127.38 (C7 or C14), 127.82 (C7 or C14), 128.48 (C4), 128.58 (C13), 129.98 (C5), 137.07 (C2), 137.87 (C11), 156.44 (C9),

1-allyl-2-(methoxymethoxy)benzene (65p)



$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$
MW = 178.22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 87 %

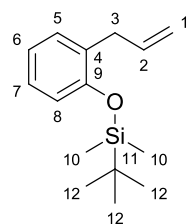
To a solution of 60 % dispersed in oil NaH (0.90 g, 22.35 mmol, 3.00 eq) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C was added dropwise 2-allylphenol (1.00 g, 7.45 mmol, 1.00 eq). After 30 minutes, MOMCl (1.70 mL, 22.35 mmol, 3.00 eq) was added dropwise. The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was next quenched with water. After decantation, the

aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 95:5 as the eluent to afford **65p** as a colourless oil (1.15 g, 87 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.48 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, H^3), 3.53 (s, 3H, H^{11}), 5.08-5.15 (m, 2H, H^1), 5.25 (s, 2H, H^{10}), 6.00-6.13 (m, 1H, H^2), 6.98-7.04 (m, 1H, H^{ar}), 7.12-7.14 (m, 1H, H^{ar}), 7.20-7.28 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 34.45 (C11), 56.04 (C3), 94.42 (C10), 114.03 (C8), 115.41 (C1), 121.78 (C6), 127.40 (C7), 129.26 (C4), 130.05 (C5), 137.01 (C2), 154.95 (C9).

(2-allylphenoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (65q)



$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{OSi}$
MW = 248.44 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 82 %

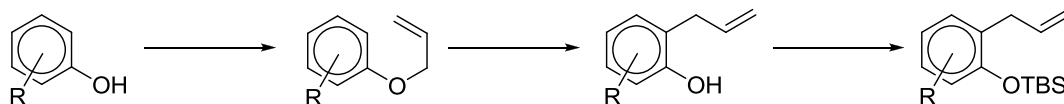
To a solution of 2-allylphenol (0.10 g, 0.74 mmol, 1.00 eq) in anhydrous DCM (1.5 mL) at 0 °C were added imidazole (0.10 g, 1.49 mmol, 2.00 eq) and TBSCl (0.12 g, 0.82 mmol, 1.10 eq) diluted in the minimum amount of dry DCM. The reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature and was next quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic phases were washed with brine, dried over

MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 98:2 as the eluent to afford **65q** as a colourless oil (0.15 g, 82 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.25 (s, 6H, H^{10}), 1.04 (s, 9H, H^{12}), 3.39 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, H^3), 5.03-5.04 (m, 1H, H^1), 5.07-5.08 (m, 1H, H^1), 5.93-6.06 (m, 1H, H^2), 6.80-6.94 (m, 2H, H^{ar}), 7.08-7.17 (m, 2H, H^{ar}).

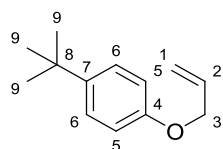
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.14 (C10), 18.27 (C11), 25.81 (C12), 34.44 (C3), 115.43 (C8), 118.42 (C1), 121.07 (C6), 127.04 (C7), 130.13 (C5), 130.70 (C4), 137.07 (C2), 153.36 (C9).

Via alkylation of a phenol derivative followed by Claisen rearrangement



General procedure for the alkylation of phenol: To a solution of phenol derivative (1.00 eq) in technical grade acetone were successively added K_2CO_3 (1.25 eq), allylbromide (1.25 eq) and potassium iodide (0.10 eq). The mixture was heated under reflux condition for 18 h. The mixture was then filtrated through celite. Acetone was removed under reduced pressure. AcOEt was then added and the organic phase was washed with H_2O and brine to afford, after concentration, the corresponding allyl phenyl ether.

1-(allyloxy)-4-*tert*-butylbenzene (78t)



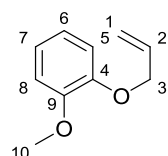
$C_{13}H_{18}O$
MW = 190.28 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 94 %

By using general procedure: 4-*tert*-butylphenol (2.00 g, 13.31 mmol, 1.00 eq), K₂CO₃ (2.29 g, 16.57 mmol, 1.25 eq), allylbromide (1.44 mL, 16.57 mmol, 1.25 eq) and potassium iodide (0.21 g, 1.33 mmol, 0.10 eq) in technical grade acetone (50 mL). **78t** was isolated as a pale yellow oil (2.32 g, 94 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (s, 9H, H⁹), 4.54-4.57 (m, 2H, H³), 5.29-5.34 (m, 1H, H¹), 5.41-5.48 (m, 1H, H¹), 6.04-6.16 (m, 1H, H²), 6.87-6.92 (m, 2H, H^{ar}), 7.31-7.36 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.55 (C9), 34.08 (C8), 68.86 (C3), 114.19 (C5), 117.52 (C1), 126.22 (C6), 133.61 (C2), 142.51 (C7), 156.37 (C4).

1-(allyloxy)-2-methoxybenzene (78u)



$C_{10}H_{12}O_2$
MW = 164.20 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: quant

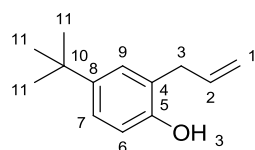
By using general procedure: guaiacol (3.55 mL, 32.22 mmol, 1.00 eq), K₂CO₃ (5.56 g, 40.27 mmol, 1.25 eq), allylbromide (3.48 mL, 40.27 mmol, 1.25 eq) and potassium iodide (0.53 g, 3.22 mmol, 0.10 eq) in technical grade acetone (100 mL). Crude **78u** was isolated as a pale yellow oil (5.25 g, quantitative yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 (s, 3H, H¹⁰), 4.63-4.64 (m, 2H, H³), 5.28-5.32 (m, 1H, H¹), 5.40-5.46 (m, 1H, H¹), 6.05-6.18 (m, 1H, H²), 6.76-6.85 (m, 4H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.88 (C10), 69.84 (C3), 111.77 (C5 or C8), 113.60 (C5 or C8), 117.90 (C1), 120.74 (C6 or C7), 121.24 (C6 or C7), 133.44 (C2), 148.02 (C4 or C9), 149.50 (C4 or C9).

General procedure for the Claisen rearrangement: The desired allyl phenyl ether (1.00 eq) was diluted in technical grade DMF. The mixture was heated at reflux condition for 48 hours. After cooling to room temperature, the resulting mixture was extracted with Et₂O. Organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the desired product. These products were used without any further purification.

2-allyl-4-*tert*-butylphenol (79t)



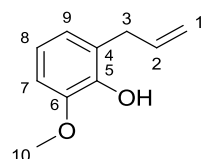
$C_{13}H_{18}O$
MW = 190.28 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Conversion: 26 %

By using general procedure: **78t** (0.60 g, 3.15 mmol, 1.00 eq) in technical grade DMF. **79t** was obtained with a low conversion (26 % conversion).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 9H, H¹¹), 3.45 (d, 2H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, H³), 4.95 (bs, 1H, OH), 5.18-5.24 (m, 2H, H¹), 6.01-6.14 (m, 1H, H²), 6.77-6.80 (m, 1H, H^{ar}), 7.14-7.20 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.57 (C11), 34.08 (C10), 35.65 (C3), 115.35 (C6), 116.37 (C1), 124.48 (C4), 124.66 (C7), 127.35 (C9), 136.70 (C2), 143.67 (C8), 151.84 (C5).

2-allyl-6-methoxyphenol (79u)



$C_{10}H_{12}O_2$
MW = 164.20 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Conversion: 75 %

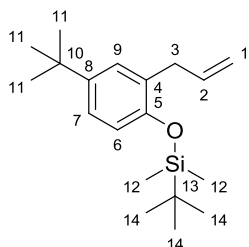
By using general procedure: **78u** (1.00 g, 3.15 mmol, 1.00 eq) in technical grade DMF. **79u** was obtained with a good conversion (75 % conversion).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.45 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, H³), 3.91 (s, 3H, H¹⁰), 5.07-5.16 (m, 2H, H¹), 5.75 (bs, 1H, OH), 6.05 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 16.6 Hz, H²), 6.76-6.86 (m, 3H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 33.84 (C3), 56.02 (C10), 108.67 (C7), 115.43 (C1), 119.41 (C8), 122.27 (C9), 125.89 (C4), 136.68 (C2), 143.40 (C5 or C6), 146.40 (C5 or C6).

General procedure for the protection of phenol: To a solution of phenol derivative (1.00 eq) in anhydrous DCM was added imidazole (2.00 eq). The mixture was next cooled to 0 °C before dropwise addition of tert-butyldimethylsilyl chloride (TBSCl) (1.10 eq) diluted in the minimum amount of dry DCM. The reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature and was next quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired compound.

(2-allyl-4-*tert*-butylphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (65t)

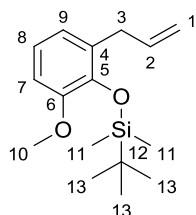


C₁₉H₃₂OSi
MW = 304.54 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 85 %

By using general procedure: **79t** (0.15 g, 0.82 mmol, 1.00 eq), imidazole (0.10 g, 1.64 mmol, 2.00 eq) and TBSCl (0.13 g, 0.90 mmol, 1.10 eq) in DCM (1.5 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 98:2 as the eluent to afford **65t** as a colourless oil (0.21 g, 85 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.25 (s, 6H, H¹²), 1.03 (s, 9H, H¹⁴), 1.30 (s, 9H, H¹¹), 3.39 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H³), 5.03-5.10 (m, 2H, H¹), 5.94-6.08 (m, 1H, H²), 6.75 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H⁶), 7.12 (dd, 1H, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H⁷), 7.18 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, H⁹). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.12 (C12), 18.24 (C13), 25.80 (C14), 31.56 (C11), 34.09 (C10), 34.82 (C3), 115.23 (C1), 117.54 (C6), 123.71 (C7), 127.08 (C9), 129.69 (C4), 137.37 (C2), 143.55 (C8), 150.95 (C5).

(2-allyl-6-methoxyphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (65u)

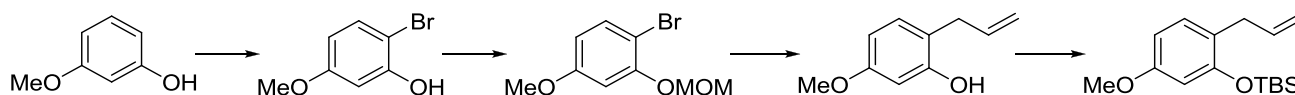


C₁₆H₂₆O₂Si
MW = 278.46 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 90 %

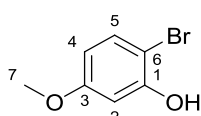
By using general procedure: **79u** (0.75 g, 4.56 mmol, 1.00 eq), imidazole (0.62 g, 9.12 mmol, 2.00 eq) and TBSCl (0.76 g, 5.02 mmol, 1.10 eq) in DCM (3.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **65u** as a colourless oil (1.15 g, 90 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.24 (s, 6H, H¹¹), 1.06 (s, 9H, H¹³), 3.47 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H³), 3.82 (s, 3H, H⁷), 5.07-5.12 (m, 2H, H¹), 5.95-6.08 (m, 1H, H²), 6.76-6.81 (m, 2H, H^{ar}), 6.87-6.92 (m, 1H, H^{ar}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -3.81 (C11), 18.94 (C12), 26.18 (C13), 34.35 (C3), 54.77 (C10), 109.43 (C7), 115.54 (C1), 120.73 (C8 or C9), 121.89 (C8 or C9), 131.36 (C4), 137.13 (C2), 142.63 (C5 or C6), 149.96 (C5 or C6).

Via lithiation of a bromophenol



2-bromo-5-methoxyphenol (80)



C₇H₇BrO₂
MW = 203.03 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 98 %

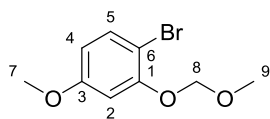
To a solution of 3-methoxyphenol (3.00 g, 24.16 mmol, 1.00 eq) in technical grade DCM (600 mL) was added NBS (4.30 g, 24.16 mmol, 1.00 eq) in four portions. The mixture was stirred 2 h at room temperature. After this time, all volatiles were removed under reduced pressure. Crude was purified on silica gel by using

Cyclohexane/EtOAc 85:15 as the eluent to afford **80** as a colourless oil (4.85 g, 98 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (s, 3H, H⁷), 5.64 (bs, 1H, OH), 6.43 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.9 Hz, H⁴), 6.62 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.9 Hz, H²), 7.33 (d, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁵).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.54 (C7), 100.92 (C6), 101.77 (C2), 108.43 (C4), 132.02 (C5), 153.03 (C1), 160.56 (C3).

1-bromo-4-methoxy-2-(methoxymethoxy)benzene (**81**)



$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_3$
MW = 247.09 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 78 %

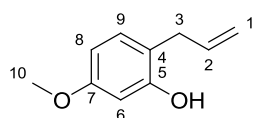
To a solution of NaH 60 % dispersed in oil (1.18 g, 29.55 mol, 3.00 eq) in anhydrous THF (20 mL) at 0 °C were added dropwise **80** (2.00 g, 9.89 mmol, 1.00 eq) dissolved in the minimum of anhydrous THF followed 30 min later by MOMCl (2.24 mL, 29.55 mmol, 3.00 eq). Resulting mixture

was stirred at room temperature overnight. After this time, water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with Et_2O and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 90:10 as the eluent to afford **81** as a colourless oil (2.20 g, 78 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.53 (s, 3H, H^9), 3.79 (s, 3H, H^7), 5.24 (s, 2H, H^8), 6.48 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, H^4), 6.77 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.8$ Hz, H^2), 7.42 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^5).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.56 (C7), 56.36 (C9), 95.16 (C8), 103.32 (C2), 103.47 (C6), 108.20 (C4), 133.17 (C5), 154.44 (C1), 160.04 (C3).

2-allyl-5-methoxyphenol (**79v**)



$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$
MW = 164.20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 33 %

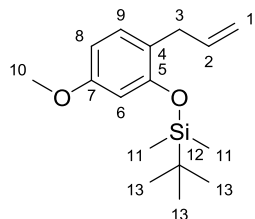
To a solution of **81** (2.00 g, 8.09 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (30 mL) at -78 °C were added dropwise 1.6 M *n*-BuLi (6.57 mL, 10.52 mmol, 1.30 eq) followed 30 min later by allylbromide (1.19 mL, 13.76 mmol, 1.70 eq). The resulting mixture was stirred 18 h from -78 °C to room temperature. A

saturated solution of NH_4Cl was next added to quench the reaction and the mixture was extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was then dissolved in technical grade methanol (2 mL) and HCl 2 N (2 mL) was added. Resulting mixture was heated for 30 min at 80 °C. Water was then added and the mixture was extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 90:10 as the eluent to afford **79v** as a colourless oil (0.48 g, 33 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.37 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 3.79 (s, 3H, H^{10}), 5.14-5.21 (m, 3H, H^1 , OH), 6.02 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.44-6.50 (m, 2H, H^6 , H^8), 7.02 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H^9).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 34.57 (C3), 55.34 (C10), 102.06 (C6), 106.35 (C8), 116.27 (C1), 117.36 (C4), 130.88 (C9), 136.82 (C8), 155.05 (C5), 159.62 (C7).

(2-allyl-5-methoxyphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (**65v**)



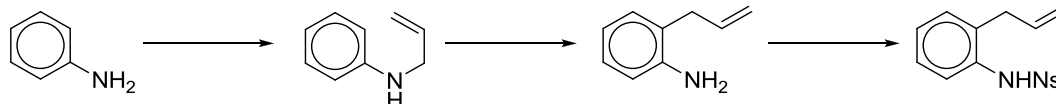
$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$
MW = 278.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 72 %

To a solution of **79v** (0.48 g, 2.92 mmol, 1.00 eq) in dry DCM (5 mL) was added imidazole (0.40 g, 5.84 mmol, 2.00 eq). The mixture was next cooled to 0 °C before dropwise addition of TBSCl (0.48 g, 3.21 mmol, 1.10 eq) diluted in the minimum amount of dry DCM. The reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature and was then quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with DCM

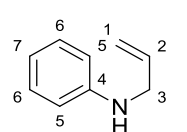
and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 98:2 as the eluent to afford **65v** as a colourless oil (0.58 g, 72 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.27 (s, 6H, H^{11}), 1.05 (s, 9H, H^{13}), 3.33 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 3.79 (s, 3H, H^{10}), 5.01-5.08 (m, 2H, H^1), 5.91-6.05 (m, 1H, H^2), 6.42-6.52 (m, 2H, H^6 , H^8), 7.05 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H^9).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.14 (C11), 18.26 (C12), 25.80 (C13), 33.80 (C3), 55.26 (C10), 105.42 (C6 or C8), 105.77 (C6 or C8), 115.09 (C1), 123.10 (C4), 130.32 (C9), 137.48 (C2), 154.10 (C5), 158.83 (C7).

Synthesis of the aniline derivative allylbenzene



N-allylaniline (66)



$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}$
 MW = 133.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 60 %

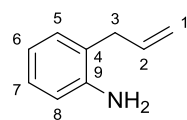
To a solution of freshly distilled aniline (4.89 mL, 53.00 mmol, 1.00 eq) in anhydrous DMF (50 mL) at 0 °C were successively added allyl bromide (5.00 mL, 58.00 mmol, 1.10 eq) and K_2CO_3 (8.79 g, 63.00 mmol, 1.20 eq). The resulting mixture was stirred 24 h from 0 °C to room temperature. Water was then added to quench the reaction

and the mixture was extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 95:5 as the eluent to **66** as a colourless oil (4.20 g, 60 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.80 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 5.17-5.22 (m, 1H, H^1), 5.28-5.35 (m, 1H, H^1), 5.93-6.06 (m, 1H, H^2), 6.65-6.67 (m, 2H, H^5), 6.72-6.77 (m, 1H, H^7), 7.18-7.23 (m, 2H, H^6).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 46.61 (C3), 113.04 (C5), 116.27 (C1), 117.60 (C7), 129.22 (C6), 135.42 (C2), 148.00 (C4).

2-allylaniline (67)



$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}$
 MW = 133.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 42 %

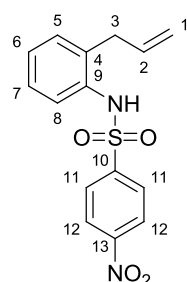
To a solution of **66** (0.60 g, 4.50 mmol, 1.00 eq) in xylene (1 M) under inert atmosphere was added $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0.55 mL, 4.50 mmol, 1.00 eq). Resulting mixture was heated at reflux for 24 h. The mixture was then washed with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed with

brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 95:5 as the eluent to afford **67** as a colourless oil (0.25 g, 42 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.33-3.35 (m, 2H, H^3), 3.70 (bs, 2H, NH_2), 5.10-5.17 (m, 2H, H^1), 5.98 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.6$ Hz, H^2), 6.71 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H^8), 6.75-6.80 (m, 1H, H^{ar}), 7.06-7.13 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 36.48 (C3), 115.82 (C8), 116.09 (C1), 118.88 (C6), 124.02 (C4), 127.53 (C7), 130.17 (C5), 135.95 (C2), 144.80 (C9).

N-(2-allylphenyl)-4-nitrobenzenesulfonamide (65r)



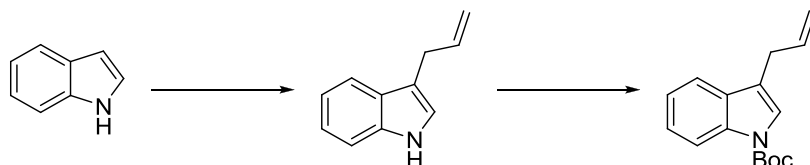
$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$
 MW = 318.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Pale yellow powder
 Mp = 120 °C
 Yield: 24 %

To a solution of **67** (0.25 g, 1.87 mmol, 1.00 eq) in chloroform (6 mL) were added pyridine (0.75 mL, 9.35 mmol, 5.00 eq) and NsCl (0.62 g, 2.81 mmol, 1.50 eq). Resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was then washed with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 90:10; 80:20 as the eluent to afford **65r** as a pale yellow powder (0.12 g, 24 %).

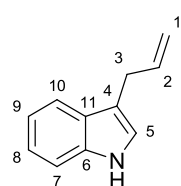
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.07 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.0 Hz, H^3), 4.94 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 3.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.7 Hz, H^1), 5.12 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 3.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.7 Hz, H^1), 5.80 (ddd, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, H^2), 6.82 (bs, 1H, NH), 7.12-7.27 (m, 3H, H^{ar}), 7.37-7.40 (m, 1H, H^{ar}), 7.92 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.0 Hz, H^{11}), 8.29 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.0 Hz, H^{12}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 36.15 (C3), 117.23 (C1), 124.28 (C12), 124.86 (C8), 127.25 (C6 or C7), 127.98 (C6 or C7), 128.41 (C11), 130.90 (C5), 132.69 (C4), 133.88 (C9), 135.41 (C2), 145.35 (C10), 150.21 (C13).

Preparation of the indole derivative



3-allyl-1H-indole (**68**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}$
MW = 157.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 75 %

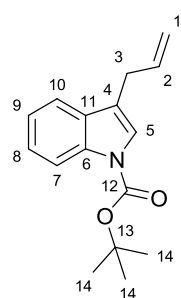
In a flame dried shlenk under inert atmosphere were successively added indole (0.20 g, 1.70 mmol, 1.20 eq), anhydrous DCE (3.0 mL), technical grade allylic alcohol (96.33 μL , 1.41 mmol, 1.00 eq) and $[\text{Ru}(\text{Cp}^*)(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{PPh}_2\text{SO}_2\text{O})]$ (33.00 mg, 42.30 μmol , 0.03 eq). The mixture was immediately heated at 55 $^\circ\text{C}$ for 18 h thanks to a pre-heated oil bath. After this time, all volatiles were removed under

pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **68** as a colourless oil (0.19 g, 75 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.65 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, H^3), 5.21 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 3.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.0 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, H^1), 5.30 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 3.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, H^1), 6.20 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, H^2), 7.01 (s, 1H, H^5), 7.24-7.27 (m, 1H, H^{ar}), 7.31-7.34 (m, 1H, H^{ar}), 7.40-7.41 (m, 1H, H^{ar}), 7.74-7.76 (m, 1H, H^{ar}), 7.83 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 29.93 (C3), 111.23 (CH), 114.52 (C4), 115.34 (C1), 119.21 (CH), 119.37 (CH), 121.82 (CH), 122.10 (CH), 127.52 (C11), 136.51 (C6), 137.42 (C2).

tert-butyl 3-allyl-1H-indole-1-carboxylate (**65s**)



$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$
MW = 257.33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 68 %

To a solution of **68** (0.19 g, 1.25 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (10 mL) were added Boc_2O (0.33 g, 1.50 mmol, 1.20 eq), triethylamine (0.72 mL, 3.75 mmol, 3.00 eq) and DMAP (30.00 mg, 0.25 mmol, 0.20 eq). Resulting mixture was stirred 10 min at room temperature before addition of cold 1 M HCl solution. The mixture was extracted with Et_2O . Combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 98:2 as the eluent to afford **65s** as a

colourless oil (0.22 g, 68 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.75 (s, 9H, H^{14}), 3.53 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.7 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, H^3), 5.20 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.0 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 2.7 Hz, H^1), 5.27 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, H^1), 6.13 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, H^2), 7.29-7.33 (m, 1H, H^{ar}), 7.38-7.42 (m, 1H, H^{ar}), 7.47 (bs, H, H^5), 7.59-7.61 (m, 1H, H^{ar}), 8.24 (bs, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 28.28 (C14), 29.58 (C3), 83.55 (C13), 115.32 (CH), 116.24 (C1), 119.08 (C4), 119.27 (CH), 122.40 (CH), 122.95 (C5), 124.38 (CH), 130.59 (C11), 135.77 (C6), 135.90 (C2), 149.86 (C12).

Synthesis of 3-aryl-1-propenyl boronates

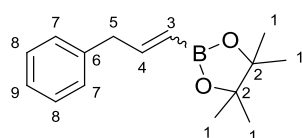
General procedures:

Procedure A: To a solution of the desired allylbenzene in dry DCM (0.2 M) were added successively **44** (2.0 eq) and Grubbs I (3 mol %). The resulting mixture was heated at reflux for 18 h. After this time, DCM was removed under reduced pressure. Crude was purified on column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired product.

Procedure B: To a solution of the desired allylbenzene in dry toluene (0.2 M) were added successively **44** (2.0 eq), M71-SiPr (3 mol %) and benzoquinone (0.5 eq). The resulting mixture was heated at 60 °C for 18 h. After this time, toluene was removed under reduced pressure. Crude was purified on column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired product.

NB: For 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane (**44**) synthesis and characterisation datas, please refer to Chapter 2 (Experimental part)

4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-phenylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolane (**60a**)



$C_{15}H_{21}BO_2$
 MW = 244.14 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 70 %

By using procedure A: allylbenzene (46.00 μL, 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol, 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60a** as a colourless oil (60.00 mg, 70 %, *E/Z*: 85/15).

NB: This product can also be prepared by esterification of *trans*-3-phenyl-1-propen-1-ylboronic acid following this procedure: To a solution of *trans*-3-phenyl-1-propen-1-ylboronic acid (0.55 g, 3.39 mmol, 1.00 eq) in THF (5 mL) was added pinacol (0.40 g, 3.39 mmol, 1.00 eq). The solution was stirred at room temperature for 18 h. Water was next added to the solution and the mixture was extracted with Et₂O, the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to **60a** as a colourless oil (0.83 g, quantitative yield, only *E* isomer).

E
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (s, 12H, H¹), 3.50 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H⁵), 5.46 (dt, 1H, ³J_{HH} = 17.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H³), 6.78 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ³J_{HH} = 17.8 Hz, H⁴), 7.18-7.33 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.79 (C1), 42.28 (C5), 83.12 (C2), 126.15 (C9), 128.44 (C8), 128.93 (C7), 139.08 (C6), 152.46 (C4).

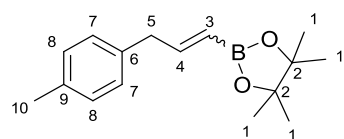
¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.50.

Z
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 12H, H¹), 3.80 (dd, 2H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, H⁵), 5.46 (dt, 1H, ³J_{HH} = 13.4 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, H³), 6.55-6.61 (m, 1H, H⁴), 7.18-7.33 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.88 (C1), 38.68 (C5), 83.02 (C2), 125.91 (C9), 128.39 (C8), 128.63 (C7), 139.08 (C6), 152.68 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.50.

4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-*p*-tolylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolane (**60b**)



$C_{16}H_{23}BO_2$
 MW = 258.16 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 70 %

By using procedure A: 4-allyltoluene (53.00 μL, 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol, 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60b** as a colourless oil

(63.00 mg, 70 %, *E/Z*: 87/17).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.28 (s, 12H, H^1), 2.35 (s, 3H, H^{10}), 3.47 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^5), 5.47 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^3), 6.78 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, H^4), 7.07-7.14 (m, 4H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.02 (C10), 24.80 (C1), 41.88 (C5), 83.08 (C2), 128.80 (C8), 129.13 (C7), 135.62 (C9), 136.03 (C6), 152.81 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.73.

Z

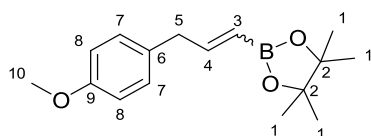
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.33 (s, 12H, H^1), 2.35 (s, 3H, H^{10}), 3.75 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^5), 5.45 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 6.56 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, H^4), 7.07-7.14 (m, 4H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.02 (C10), 24.89 (C1), 38.25 (C5), 83.00 (C2), 128.51 (C8), 129.13 (C7), 135.37 (C9), 135.94 (C6), 153.01 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.73.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 281.1688, found m/z 281.1686.

2-(3-(4-methoxyphenyl)prop-1-enyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (60c)



$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_3$
MW = 274.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 67 %

By using procedure A: 4-allylanisole (55.10 μL , 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60c**

as a colourless oil (64.00 mg, 67 %, *E/Z*: 85/15).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 12H, H^1), 3.44 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^5), 3.80 (s, 3H, H^{10}), 5.44 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^3), 6.77 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, H^4), 6.83-6.86 (m, 2H, H^{ar}), 7.09-7.18 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.79 (C1), 41.37 (C5), 55.26 (C10), 83.09 (C2), 113.87 (C8), 129.87 (C7), 131.13 (C6), 152.96 (C4), 158.06 (C9).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.64.

Z

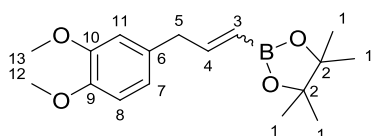
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (s, 12H, H^1), 3.72 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^5), 3.80 (s, 3H, H^{10}), 5.42 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 6.54 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, H^4), 6.83-6.86 (m, 2H, H^{ar}), 7.09-7.18 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.89 (C1), 38.05 (C5), 55.26 (C10), 83.00 (C2), 113.81 (C8), 129.42 (C7), 130.51 (C6), 153.15 (C4), 157.90 (C9).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.64.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 297.1637, found m/z 297.1640.

2-(3-(3,4-dimethoxyphenyl)prop-1-enyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (60d)



$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BO}_4$
MW = 304.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 60 %

By using procedure B: 1,2-dimethoxy-4-(2-propenyl)benzene (61.51 μL , 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq), M71-SiPr (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) and benzoquinone (18.70 mg, 0.17 mmol, 0.50 eq) in toluene (0.2 M). Crude

was purified by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **60d** as a colourless oil (65.00 mg, 60 %, *E/Z*: 80/20).

E

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 12H, H^1), 3.43 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^5), 3.86 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 3.87 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 5.45 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^3), 6.69-6.83 (m, 4H, H^4 , H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.78 (C1), 41.89 (C5), 55.83 (C12 or C13), 55.95 (C12 or C13), 83.11 (C2), 111.35 (C8 or C11), 112.24 (C8 or C11), 120.82 (C7), 131.70 (C6), 147.49 (C9), 148.93 (C10), 152.74 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.75.

Z

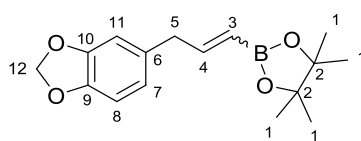
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (s, 12H, H^1), 3.70 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^5), 3.86 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 3.88 (s, 3H, H^{12} or H^{13}), 5.43 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 6.55 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, H^4), 6.69-6.83 (m, 3H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.88 (C1), 38.24 (C5), 55.73 (C12 or C13), 55.95 (C12 or C13), 83.01 (C2), 111.32 (C8 or C11), 111.97 (C8 or C11), 120.41 (C7), 133.27 (C6), 147.49 (C9), 148.93 (C10), 152.90 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.75.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 327.1743, found m/z 327.1745.

2-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)prop-1-enyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (60e)



$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BO}_4$
MW = 288.14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 79%

By using procedure A: safrole (53.20 μL , 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60e** as a colourless oil

(79.00 mg, 79 %, *E/Z*: 88/12).

E

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 12H, H^1), 3.39 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^5), 5.44 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^3), 5.92 (s, 2H, H^{12}), 6.61-6.78 (m, 4H, H^4 , H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.78 (C1), 41.87 (C5), 83.12 (C2), 100.78 (C12), 108.19 (C8 or C11), 109.43 (C8 or C11), 121.71 (C7), 132.82 (C6), 145.91 (C9 or C10), 147.62 (C9 or C10), 152.53 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.70.

Z

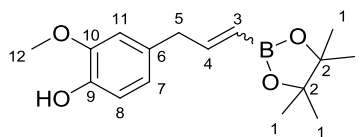
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (s, 12H, H^1), 3.67 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H^5), 5.42 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H^3), 5.92 (s, 2H, H^{12}), 6.51 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, H^4), 6.61-6.78 (m, 3H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.87 (C1), 38.31 (C5), 83.03 (C2), 100.74 (C12), 108.15 (C8 or C11), 109.01 (C8 or C11), 121.32 (C7), 134.47 (C6), 145.73 (C9 or C10), 147.62 (C9 or C10), 152.80 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.70.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 311.1430, found m/z 311.1435.

2-methoxy-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)phenol (60f)



$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_4$
MW = 290.16 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
colourless oil
Yield: 65 %

By using procedure A: eugenol (56.00 μL , 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.50 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5, 90:10, 80:20 as the eluent

to afford **60f** as a colourless oil (66.00 mg, 65 %, *E/Z*: 83/17).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 12H, H^1), 3.41 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^5), 3.87 (s, 3H, H^{12}), 5.45 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^3), 5.56 (bs, 1H, OH), 6.67-6.86 (m, 4H, H^4 , H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.78 (C1), 41.97 (C5), 55.87 (C12), 83.13 (C2), 111.46 (C11), 114.29 (C8), 121.56 (C7), 130.93 (C6), 144.02 (C9), 146.46 (C10), 152.90 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.79.

Z

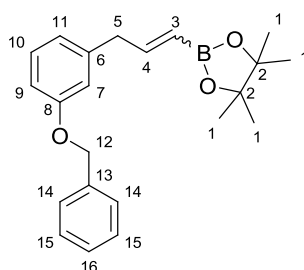
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (s, 12H, H^1), 3.69 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^5), 3.88 (s, 3H, H^{12}), 5.42 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 5.54 (bs, 1H, OH), 6.55 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.5$ Hz, H^4), 6.67-6.86 (m, 3H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.88 (C1), 38.30 (C5), 55.79 (C12), 83.02 (C2), 111.20 (C11), 114.25 (C8), 121.19 (C7), 132.52 (C6), 143.83 (C9), 146.46 (C10), 153.05 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.79.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 313.1587, found m/z 313.1585.

2-(3-(3-(benzyloxy)phenyl)prop-1-enyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (60g)



$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BO}_3$
MW = 350.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 71 %

By using procedure A: **65g** (79.00 mg, 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60g** as a colourless oil (87.00 mg, 71 %, E/Z : 86/14).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (s, 12H, H^1), 3.48 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^5), 5.07 (s, 2H, H^{12}), 5.50 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^3), 6.74-6.92 (m, 4H, H^4 , H^{ar}), 7.21-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.36-7.49 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.82 (C1), 42.32 (C5), 69.93 (C12), 83.15 (C2), 115.60 (C9), 121.63 (C7), 127.57 (C14), 127.94 (C16), 128.58 (C15), 129.45 (C10), 137.16 (C6), 140.75 (C13), 152.22 (C4), 158.99 (C8).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.83.

Z

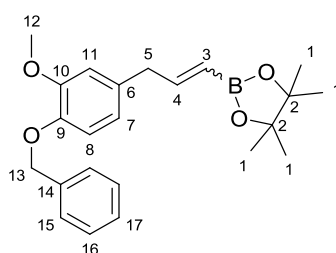
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.33 (s, 12H, H^1), 3.78 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^5), 5.07 (s, 2H, H^{12}), 5.48 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 6.58 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, H^4), 6.74-6.92 (m, 3H, H^{ar}), 7.21-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.36-7.49 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.91 (C1), 38.70 (C5), 69.89 (C12), 83.05 (C2), 115.26 (C9), 121.33 (C7), 127.54 (C14), 127.94 (C16), 128.58 (C15), 129.41 (C10), 137.11 (C6), 140.75 (C13), 152.50 (C4), 158.99 (C8).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.83.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 373.1950, found m/z 373.1951.

2-(3-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)prop-1-enyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (60h)



$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BO}_4$
MW = 380.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: 56 %

By using procedure A: **65h** (80.0 mg, 0.31 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60h** as a pale yellow oil (74.00 mg, 56 %, E/Z : 75/25).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 12H, H^1), 3.42 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^5), 3.89 (s, 3H, H^{12}), 5.15 (s, 2H, H^{13}), 5.46 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^3), 6.64-6.84 (m, 4H, H^4 , H^{ar}), 7.28-7.47 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.79 (C1), 41.92 (C5), 55.99 (C12), 71.21 (C13), 83.13 (C2), 112.79 (C8 or C11), 114.29 (C8 or C11), 120.84 (C7), 127.25 (C15), 127.74 (C17), 128.51 (C16), 132.34 (C6), 137.41 (C14), 146.62 (C9), 149.64 (C10), 152.71 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.79.

Z

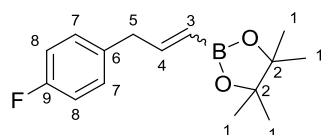
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (s, 12H, H^1), 3.69 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H^5), 3.89 (s, 3H, H^{12}), 5.15 (s, 2H, H^{13}), 5.43 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H^3), 6.55 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, H^4), 6.64-6.84 (m, 3H, H^{ar}), 7.28-7.47 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.89 (C1), 38.27 (C5), 55.89 (C12), 71.21 (C13), 83.02 (C2), 112.49 (C8 or C11), 114.27 (C8 or C11), 120.45 (C7), 127.25 (C15), 127.74 (C17), 128.51 (C16), 133.92 (C6), 137.45 (C14), 146.45 (C9), 149.64 (C10), 152.89 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.79.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 403.2056, found m/z 403.2057.

2-(3-(4-fluorophenyl)prop-1-enyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (60i)



$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BFO}_2$
MW = 262.13 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 76 %

By using procedure A: 1-allyl-4-fluorobenzene (50.00 μL , 0.37 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60i** as a colourless oil (69.00

mg, 76 %, E/Z : 93/7).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 12H, H^1), 3.46 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^5), 5.44 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^3), 6.78 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, H^4), 6.95-7.10 (m, 2H, H^{ar}), 7.11-7.21 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.77 (C1), 41.31 (C5), 83.17 (C2), 115.16 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz, C8), 130.30 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.7$ Hz, C7), 134.66 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.2$ Hz, C6), 152.13 (C4), 161.50 (d, $^1J_{\text{CF}} = 243.7$ Hz, C9).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.71.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -117.33.

Z

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (s, 12H, H^1), 3.74 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H^5), 5.45 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H^3), 6.52 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, H^4), 6.95-7.10 (m, 2H, H^{ar}), 7.11-7.21 (m, 2H, H^{ar}).

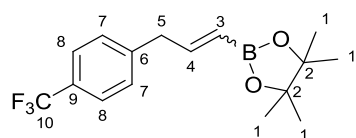
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.87 (C1), 37.78 (C5), 83.06 (C2), 115.10 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz, C8), 129.94 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz, C7), 136.26 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz, C6), 152.39 (C4), 161.50 (d, $^1J_{\text{CF}} = 243.7$ Hz, C9).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.71.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -117.71.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BFO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 285.1438, found m/z 285.1437.

4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)prop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolane (60j)



$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BF}_3\text{O}_2$
MW = 312.14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 70 %

By using procedure A: 1-allyl-4-(trifluoromethyl)benzene (58.00 μL , 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the

eluent to afford **60j** as a colourless oil (76.00 mg, 70 %, E/Z : 92/8).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 12H, H^1), 3.54 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^5), 5.46 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^3), 6.74 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, H^4), 7.29 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H^7), 7.55 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H^8).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.76 (C1), 38.85 (C5), 83.25 (C2), 124.29 (q, $^1J_{\text{CF}} = 243.7$ Hz, C10), 125.35 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz, C8), 128.58 (d, $^2J_{\text{CF}} = 32.2$ Hz, C9), 129.25 (C7), 143.17 (C6), 150.98 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.53.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -62.40.

Z

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (s, 12H, H^1), 3.83 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^5), 5.50 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 6.53 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, H^4), 7.35 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^7), 7.55 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^8).

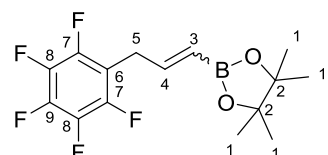
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.86 (C1), 41.86 (C5), 83.15 (C2), 124.29 (q, $^1J_{\text{CF}} = 243.7$ Hz, C10), 125.35 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz, C8), 128.58 (d, $^2J_{\text{CF}} = 32.2$ Hz, C9), 128.90 (C7), 143.13 (C6), 151.21 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.53.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -62.23.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BF}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 335.1406, found m/z 335.1406.

4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-(perfluorophenyl)prop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolane (60k)



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BF}_5\text{O}_2$
MW = 334.09 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 65 %

By using procedure A: allylpentafluorobenzene (55.00 μL , 0.36 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60k** as a colourless oil

(76.00 mg, 65 %, E/Z : 84/16).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (s, 12H, H^1), 3.53 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^5), 5.40 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, H^3), 6.62 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, H^4).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 23.73 (C1), 26.91 (C5), 82.39 (C2), 111.18 (dt, $^2J_{\text{CF}} = 19.0$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, C6), 120.05 (bs, C3), 134.57-135.04 (m, C8), 137.91-138.38 (m, C7), 142.26-142.57 (m, C9), 145.75 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.60.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -162.75 (dt, $^3J_{\text{FF}} = 21.3$ Hz, $^4J_{\text{FF}} = 7.6$ Hz, F7), -157.20 (t, $^3J_{\text{FF}} = 20.6$ Hz, F8), -143.49 (dd, $^3J_{\text{FF}} = 21.9$ Hz, $^4J_{\text{FF}} = 8.9$ Hz, F9).

Z

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (s, 12H, H^1), 3.88 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^5), 5.49 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 6.34 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, H^4).

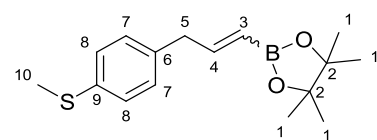
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 23.82 (C1), 24.39 (C5), 82.30 (C2), 111.18 (dt, $^2J_{\text{CF}} = 19.0$ Hz, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, C6), 120.05 (bs, C3), 137.02-137.51 (m, C8), 140.43-140.86 (m, C7), 145.48-145.68 (m, C9), 146.30 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.60.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -163.03 (dt, $^3J_{\text{FF}} = 22.6$ Hz, $^4J_{\text{FF}} = 8.1$ Hz, F7), -157.89 (t, $^3J_{\text{FF}} = 20.7$ Hz, F8), -143.49 (dd, $^3J_{\text{FF}} = 22.1$ Hz, $^4J_{\text{FF}} = 8.1$ Hz, F9).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BF}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 357.1061, found m/z 357.1064.

4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-(4-(methylthio)phenyl)prop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolane (60l)



$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_2\text{S}$
MW = 290.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 42 %

By using procedure B: **65l** (58.30 mg, 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq), M71-SiPr (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) and benzoquinone (18.70 mg, 0.17 mmol, 0.50 eq) in toluene (0.2 M). Crude was purified by using

Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60l** as a colourless oil (42.00 mg, 42 %, E/Z : 70/30).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 12H, H^1), 2.48 (s, 3H, H^{10}), 3.45 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^5), 5.44 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^3), 6.74 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, H^4), 7.10-7.24 (m, 4H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.34 (C10), 24.78 (C1), 41.65 (C5), 83.14 (C2), 127.23 (C8), 129.47 (C7), 135.81 (C6 or C9), 136.17 (C6 or C9), 152.44 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.66.

Z

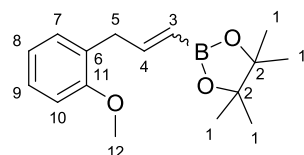
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (s, 12H, H^1), 2.48 (s, 3H, H^{10}), 3.73 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H^5), 5.41-5.48 (m, 1H, H^3), 6.53 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 14.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, H^4), 7.10-7.24 (m, 4H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 16.38 (C10), 24.88 (C1), 41.65 (C5), 83.05 (C2), 127.28 (C8), 129.16 (C7), 135.55 (C6 or C9), 135.46 (C6 or C9), 152.24 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.66.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_2\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 313.1409, found m/z 313.1411.

2-(3-(2-methoxyphenyl)prop-1-enyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (60m)



$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_3$
MW = 274.17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 89 %

By using procedure A: **65m** (50.00 mg, 0.33 mmol, 1.00 eq **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60m** as a colourless oil (85.00 mg, 89 %, E/Z : 87/13).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 12H, H^1), 3.51 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^5), 3.83 (s, 3H, H^{12}), 5.44 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^3), 6.80 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.9$ Hz, H^4), 6.85-6.93 (m, 2H, H^{ar}), 7.12-7.15 (m, 1H, H^{ar}), 7.18-7.24 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.81 (C1), 36.36 (C5), 55.33 (C12), 83.02 (C2), 110.32 (C10), 120.46 (C8), 127.49 (C9), 127.60 (C6), 130.29 (C7), 152.27 (C4), 157.30 (C11).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.71.

Z

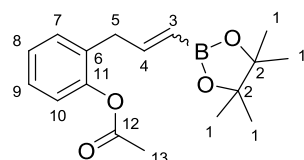
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.33 (s, 12H, H^1), 3.80 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^5), 3.85 (s, 3H, H^{12}), 5.42 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H^3), 6.60 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, H^4), 6.85-6.93 (m, 2H, H^{ar}), 7.12-7.15 (m, 1H, H^{ar}), 7.18-7.24 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 24.91 (C1), 32.94 (C5), 55.33 (C12), 82.93 (C2), 110.32 (C10), 120.55 (C8), 127.19 (C9), 127.60 (C6), 129.97 (C7), 152.60 (C4), 157.30 (C11).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.71.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BO}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 297.1637, found m/z 297.1635.

2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)phenyl acetate (60n)



$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BO}_4$
MW = 302.17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow powder
Mp = 97-99 $^{\circ}\text{C}$
Yield: 55 %

By using procedure B: **65n** (62.50 mg, 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) M71-SiPr (8.60 mg, 10.50 μmol , 0.03 eq) and benzoquinone (18.70 mg, 0.17 mmol, 0.50 eq) in toluene (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **60n** as a pale yellow powder (58.00 mg, 55 %, E/Z : 85/15).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 12H, H^1), 2.31 (s, 3H, H^{13}), 3.40 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^5), 5.47 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^3), 6.68 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, H^4), 7.04-7.07 (m, 1H, H^{ar}), 7.16-7.32 (m, 3H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.97 (C13), 24.77 (C1), 36.74 (C5), 83.16 (C2), 122.40 (C10), 126.18 (C8 or C9), 127.54 (C8 or C9), 130.79 (C7), 131.03 (C6), 148.97 (C11), 150.67 (C4), 169.32 (C12).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.87.

Z

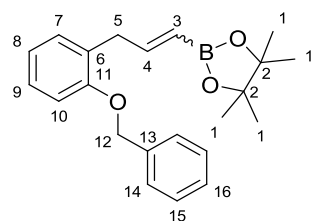
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (s, 12H, H^1), 2.32 (s, 3H, H^{13}), 3.70 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H^5), 5.47 (m, 1H, H^3), 6.48 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, H^4), 7.04-7.07 (m, 1H, H^{ar}), 7.16-7.32 (m, 3H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 20.97 (C13), 24.88 (C1), 36.74 (C5), 83.09 (C2), 122.30 (C10), 126.22 (C8 or C9), 127.28 (C8 or C9), 130.55 (C7), 131.03 (C6), 148.94 (C11), 150.67 (C4), 169.32 (C12).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.87.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 325.1587, found m/z 325.1587.

2-(3-(2-(benzyloxy)phenyl)prop-1-enyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (60o)



$C_{22}H_{27}BO_3$
MW = 350.25 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 73 %

By using procedure A: **65o** (75.40 mg, 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol, 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60o** as a colourless oil (89.00 mg, 73 %, *E/Z*: 90/10).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.29 (s, 12H, H¹), 3.59 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H⁵), 5.11 (s, 2H, H¹²), 5.48 (dt, 1H, ³J_{HH} = 17.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H³), 6.85 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ³J_{HH} = 17.9 Hz, H⁴), 6.91-6.96 (m, 2H, H^{ar}), 7.17-7.23 (m, 2H, H^{ar}), 7.32-7.48 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.82 (C1), 36.49 (C5), 69.93 (C12), 83.02 (C2), 111.80 (C10), 120.82 (C8), 127.18 (C14), 127.47 (C9 or C16), 127.72 (C9 or C16), 128.07 (C6), 128.48 (C15), 130.50 (C7), 137.41 (C13), 152.31 (C4), 156.45 (C11).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.85.

Z

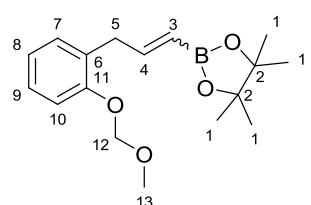
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (s, 12H, H¹), 3.90 (dd, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H⁵), 5.14 (s, 2H, H¹²), 5.46 (dt, 1H, ³J_{HH} = 13.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H³), 6.68 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 13.3 Hz, H⁴), 6.91-6.96 (m, 2H, H^{ar}), 7.17-7.23 (m, 2H, H^{ar}), 7.32-7.48 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.90 (C1), 33.05 (C5), 69.93 (C12), 82.94 (C2), 111.75 (C10), 120.91 (C8), 127.08 (C14), 127.47 (C9 or C16), 127.72 (C9 or C16), 128.07 (C6), 128.52 (C15), 130.12 (C7), 137.41 (C13), 152.69 (C4), 156.45 (C11).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.85.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₂H₂₇BO₃ [M+Na]⁺ m/z 373.1950, found m/z 373.1952.

2-(3-(2-(methoxymethoxy)phenyl)prop-1-enyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (60p)



$C_{17}H_{25}BO_4$
MW = 304.18 g·mol⁻¹
Colourless crystals
Mp = 46-48 °C
Yield: 80 %

By using procedure A: **65p** (62.50 mg, 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol, 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60p** as colourless crystals (0.41 g, 80 %, *E/Z*: 87/13).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (s, 12H, H¹), 3.48 (s, 3H, H¹³), 3.53 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H⁵), 5.20 (s, 2H, H¹²), 5.46 (dt, 1H, ³J_{HH} = 17.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H³), 6.81 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.2 Hz, ³J_{HH} = 17.8 Hz, H⁴), 6.93-6.98 (m, 1H, H^{ar}), 7.07-7.10 (m, 1H, H^{ar}), 7.14-7.25 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.78 (C1), 36.52 (C5), 56.02 (C13), 83.00 (C2), 94.29 (C12), 113.95 (C10), 121.72 (C8), 127.51 (C9), 128.27 (C6), 130.51 (C7), 152.17 (C2), 154.97 (C11).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.70.

Z

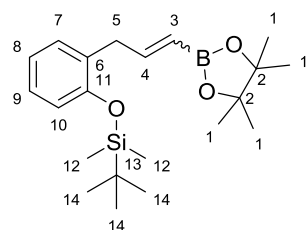
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 12H, H¹), 3.51 (s, 3H, H¹³), 3.83 (dd, 2H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H⁵), 5.23 (s, 2H, H¹²), 5.43-5.47 (m, 1H, H³), 6.60 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ³J_{HH} = 14.0 Hz, H⁴), 6.93-6.98 (m, 1H, H^{ar}), 7.07-7.10 (m, 1H, H^{ar}), 7.14-7.25 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.91 (C1), 33.21 (C5), 55.99 (C13), 82.93 (C2), 94.41 (C12), 114.04 (C10), 121.68 (C8), 127.22 (C9), 128.27 (C6), 130.16 (C7), 152.45 (C2), 154.90 (C11).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.70.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₂₅BO₄ [M+Na]⁺ m/z 327.1743, found m/z 327.1746.

***tert*-butyldimethyl(2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)phenoxy)silane (60q)**



$C_{21}H_{35}BO_3Si$
MW = 374.39 g·mol⁻¹
Pale yellow solid
Mp = 50-52 °C
Yield: 67 %

By using procedure B: **65q** (90.00 mg, 0.36 mmol, 1.00 eq), **44** (123.00 µL, 0.72 mmol, 2.00 eq), M71-SiPr (8.90 mg, 10.80 µmol, 0.03 eq) and benzoquinone (19.50 mg, 0.18 mmol, 0.50 eq) in toluene (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 98:2 as the eluent to afford **60q** as a pale yellow solid (90.00 mg, 67%, *E/Z*: 90/10).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.25 (s, 6H, H¹²), 1.02 (s, 9H, H¹⁴), 1.27 (s, 12H, H¹), 3.49 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H⁵), 5.43 (dt, 1H, ³J_{HH} = 17.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H³), 6.74-6.92 (m, 3H, H⁴, H^{ar}), 7.07-7.21 (m, 2H, H^{ar}).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.10 (C12), 18.27 (C13), 24.76 (C1), 25.84 (C14), 36.40 (C5), 82.97 (C2), 118.38 (C10), 121.03 (C8), 127.19 (C9), 129.74 (C6), 130.66 (C7), 152.35 (C11), 153.48 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.85.

Z

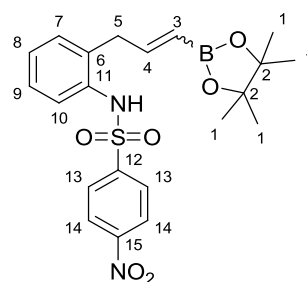
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.27 (s, 6H, H¹²), 1.05 (s, 9H, H¹⁴), 1.31 (s, 12H, H¹), 3.73 (dd, 2H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H⁵), 5.46 (dt, 1H, ³J_{HH} = 13.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H³), 6.62 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 13.2 Hz, H⁴), 6.74-6.92 (m, 2H, H^{ar}), 7.07-7.21 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.10 (C12), 18.27 (C13), 24.89 (C1), 25.84 (C14), 36.40 (C5), 82.92 (C2), 118.42 (C10), 121.17 (C8), 126.86 (C9), 129.97 (C6), 130.66 (C7), 152.35 (C11), 153.48 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.85.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₁H₃₅BO₃Si [M+Na]⁺ m/z 397.2346, found m/z 397.2344.

4-nitro-*N*-(2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)phenyl)benzenesulfonamide (60r)



$C_{21}H_{25}BN_2O_6S$
MW = 444.30 g·mol⁻¹
Brown oil
Yield: 62 %

By using procedure A: **65r** (0.11 g, 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 µmol, 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **60r** as a brown oil (96.00 mg, 62 %, *E/Z*: 70/30).

NB: It is the only example where *E* and *Z* isomers are separable

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (s, 12H, H¹), 3.12 (dd, 2H, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H⁵), 5.21 (dt, 1H, ³J_{HH} = 18.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H³), 6.52 (bs, 1H, NH), 6.53 (dt, 1H, ³J_{HH} = 5.4 Hz, ³J_{HH} = 18.0 Hz, H⁴), 7.09 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, H¹⁰), 7.17-7.21 (m, 1H, H^{ar}), 7.22-7.28 (m, 1H, H^{ar}), 7.40 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H⁷), 7.91 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H¹³), 8.30 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H¹⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.78 (C1), 37.73 (C5), 83.52 (C2), 124.29 (C14), 124.90 (C10), 127.30 (C8), 128.12 (C9), 128.45 (C13), 131.24 (C7), 131.86 (C6), 133.78 (C11), 145.22 (C12), 149.44 (C4), 150.21 (C15).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.54.

Z

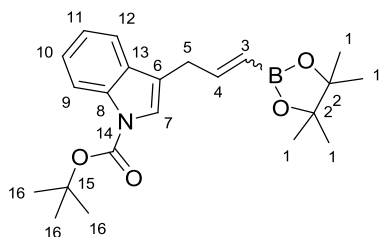
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 12H, H¹), 3.26 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H⁵), 5.28 (m, 1H, H³), 6.18 (dt, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ³J_{HH} = 13.1 Hz, H⁴), 7.11-7.18 (m, 2H, H^{ar}), 7.22-7.25 (m, 1H, H^{ar}), 7.65 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, H⁷), 7.81 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H¹³), 8.22-8.25 (m, 3H, NH, H¹⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.75 (C1), 34.32 (C5), 83.43 (C2), 123.91 (C14), 124.29 (C6), 126.49 (C10), 127.68 (C8), 128.44 (C13), 130.53 (C9), 131.79 (C7), 133.99 (C11), 145.20 (C12), 150.42 (C4), 151.72 (C12).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.54.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₁H₂₅BN₂O₆S [M+Na]⁺ m/z 467.1424, found m/z 467.1421.

***tert*-butyl 3-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (60s)**



$C_{22}H_{30}BNO_4$
MW = 383.28 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 81 %

By using procedure A: **65s** (0.13 g, 0.35 mmol, 1.00 eq), **44** (0.12 mL, 0.70 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (8.60 mg, 10.50 μmol, 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60s** as a colourless oil (0.10 g, 81 %, *E/Z*: 86/14).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (s, 12H, H¹), 1.69 (s, 9H, H¹⁶), 3.57 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H⁵), 5.57 (dt, 1H, ³J_{HH} = 17.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H³), 6.85 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 17.8 Hz, H⁴), 7.22-7.28 (m, 1H, H^{ar}), 7.31-7.36 (m, 1H, H^{ar}), 7.42 (br, 1H, H⁷), 7.51-7.53 (m, 1H, H^{ar}), 8.15 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H⁹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.79 (C1), 28.22 (C16), 31.28 (C5), 83.14 (C2), 83.34 (C15), 115.21 (CH), 117.99 (C6), 119.22 (CH), 122.38 (CH), 123.29 (CH), 124.29 (CH), 130.52 (C), 135.59 (C), 149.77 (C14), 150.81 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.78.

Z

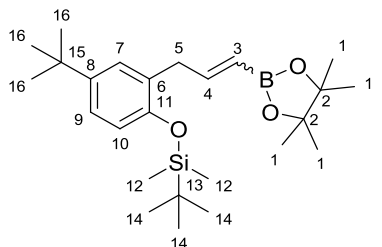
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (s, 12H, H¹), 1.69 (s, 9H, H¹⁶), 3.86 (dd, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H⁵), 5.50-5.55 (m, 1H, H³), 6.65 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 13.8 Hz, H⁴), 7.22-7.28 (m, 1H, H^{ar}), 7.31-7.36 (m, 1H, H^{ar}), 7.42 (br, 1H, H⁷), 7.64-7.67 (m, 1H, H^{ar}), 8.15 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H⁹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.93 (C1), 28.22 (C16), 30.18 (C5), 83.11 (C2), 83.34 (C15), 115.21 (CH), 117.99 (C6), 119.37 (CH), 122.24 (CH), 123.29 (CH), 124.29 (CH), 130.52 (C), 135.59 (C), 149.77 (C14), 151.56 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.78.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₂H₃₀BNO₄ [M+Na]⁺ m/z 406.2165, found m/z 406.2167.

***tert*-butyl(4-*tert*-butyl-2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)phenoxy)dimethylsilane (60t)**



$C_{25}H_{43}BO_3Si$
MW = 430.50 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 60 %

By using procedure B: **65t** (100.00 mg, 0.32 mmol, 1.00 eq), **44** (111.00 μL, 0.65 mmol, 2.00 eq), M71-SiPr (8.10 mg, 9.84 μmol, 0.03 eq) and benzoquinone (17.00 mg, 0.16 mmol, 0.50 eq) in toluene (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 98:2 as the eluent to afford **60t** as a colourless oil (85.00 mg, 60 %, *E/Z*: 89/11).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.24 (s, 6H, H¹²), 1.01 (s, 9H, H¹⁴), 1.27 (s, 12H, H¹), 1.30 (s, 9H, H¹⁶), 3.47 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H⁵), 5.42 (dt, 1H, ³J_{HH} = 18.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H³), 6.72 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, H¹⁰), 6.79 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 18.0 Hz, H⁴), 7.08-7.12 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.09 (C12), 18.25 (C13), 24.74 (C1), 25.83 (C14), 31.56 (C16), 34.04 (C15), 37.01 (C5), 82.93 (C2), 117.52 (C10), 123.93 (C9), 127.65 (C7), 128.74 (C6), 143.49 (C8), 151.15 (C11), 152.90 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.74.

Z

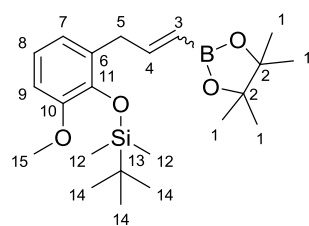
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.26 (s, 6H, H¹²), 1.04 (s, 9H, H¹⁴), 1.30 (s, 9H, H¹⁶), 1.33 (s, 12H, H¹), 3.78 (dd, 2H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H⁵), 5.42-5.45 (m, 1H, H³), 6.61-6.71 (m, 1H, H⁴), 6.72 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, H¹⁰), 7.24-7.28 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.09 (C12), 18.25 (C13), 24.91 (C1), 25.83 (C14), 31.56 (C16), 34.04 (C15), 37.01 (C5), 82.88 (C2), 117.52 (C10), 123.56 (C9), 127.13 (C7), 128.74 (C6), 143.49 (C8), 151.15 (C11), 153.12 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.74.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₅H₄₃BO₃Si [M+Na]⁺ m/z 453.2972, found m/z 453.2968.

***tert*-butyl(2-methoxy-6-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)phenoxy)dimethylsilane (60u)**



$C_{22}H_{37}BO_4Si$
MW = 404.42 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 70 %

By using procedure B: **65u** (150.00 mg, 0.54 mmol, 1.00 eq), **44** (182.00 µL, 1.07 mmol, 2.00 eq), M71-SiPr (13.00 mg, 16.10 µmol, 0.03 eq) and benzoquinone (29.00 mg, 0.27 mmol, 0.50 eq) in toluene (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **60u** as a colourless oil (150.00 mg, 70 %, *E/Z*: 86/14).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.20 (s, 6H, H¹²), 1.01 (s, 9H, H¹⁴), 1.27 (s, 12H, H¹), 3.54 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H⁵), 3.79 (s, 3H, H¹⁵), 5.45 (dt, 1H, ³J_{HH} = 17.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H³), 6.73-6.87 (m, 4H, H⁴, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -3.79 (C12), 18.91 (C13), 24.76 (C1), 26.17 (C14), 36.26 (C5), 54.75 (C15), 82.96 (C2), 109.54 (C9), 120.67 (C7), 122.34 (C8), 130.39 (C6), 142.73 (C11), 149.94 (C10), 152.31 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.75.

Z

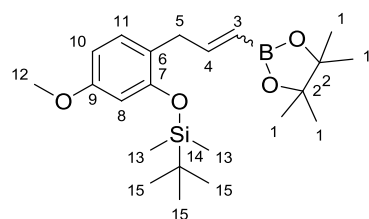
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.22 (s, 6H, H¹²), 1.04 (s, 9H, H¹⁴), 1.31 (s, 12H, H¹), 3.80 (s, 3H, H¹⁵), 3.84 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H⁵), 5.46 (dt, 1H, ³J_{HH} = 13.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H³), 6.61 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 13.0 Hz, H⁴), 6.73-6.87 (m, 3H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -3.83 (C12), 18.91 (C13), 24.88 (C1), 26.17 (C14), 36.26 (C5), 54.80 (C15), 82.90 (C2), 109.35 (C9), 120.77 (C7), 121.70 (C8), 132.08 (C6), 142.73 (C11), 149.94 (C10), 152.74 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.75.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₂H₃₇BO₄Si [M+Na]⁺ m/z 427.2451, found m/z 427.2451.

***tert*-butyl(5-methoxy-2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)phenoxy)dimethylsilane (60v)**



$C_{22}H_{37}BO_4Si$
MW = 404.42 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 69 %

By using procedure A: **65v** (0.41 g, 1.47 mmol, 1.00 eq), **44** (0.49 mL, 2.94 mmol, 2.00 eq) and Grubbs I (36.00 mg, 0.04 mmol, 0.03 eq) in DCM (0.2 M). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 98:2, 95:5 as the eluent to afford **60v** as a colourless oil (0.41 g, 69 %, *E/Z*: 87/13).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.24 (s, 6H, H¹³), 1.01 (s, 9H, H¹⁵), 1.26 (s, 12H, H¹), 3.41 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H⁵), 3.77 (s, 3H, H¹²), 5.39 (dt, 1H, ³J_{HH} = 17.9 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H³), 6.39 (d, 1H, ³J_{HH} = 2.4 Hz, H⁸), 6.47 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, H¹⁰), 6.75 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 17.9 Hz, H⁴), 7.01 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H¹¹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.13 (C13), 18.25 (C14), 24.75 (C1), 25.81 (C15), 35.72 (C5), 55.27 (C12), 82.94 (C2), 105.36 (C8 or C10), 105.73 (C8 or C10), 122.16 (C6), 130.80 (C11), 152.80 (C2), 154.21 (C7), 158.93 (C9).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.35.

Z

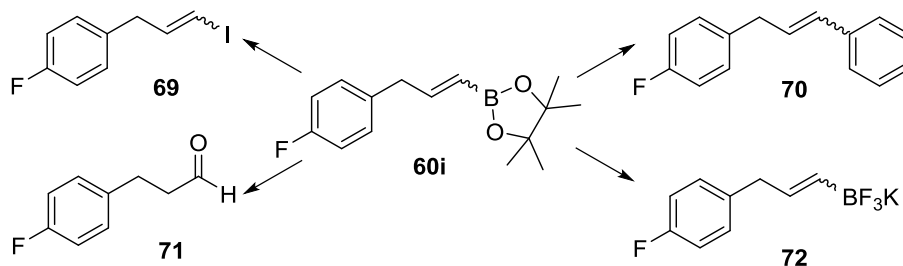
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.26 (s, 6H, H¹³), 1.03 (s, 9H, H¹⁵), 1.31 (s, 12H, H¹), 3.70 (dd, 2H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, H⁵), 3.77 (s, 3H, H¹²), 5.38 (m, 1H, H³), 6.39 (d, 1H, ³J_{HH} = 2.4 Hz, H⁸), 6.47 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, H¹⁰), 6.58 (dt, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 14.5 Hz, H⁴), 7.07 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H¹¹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -3.97 (C13), 18.13 (C14), 24.89 (C1), 25.81 (C15), 35.72 (C5), 55.29 (C12), 82.89 (C2), 105.36 (C8 or C10), 105.73 (C8 or C10), 122.16 (C6), 130.77 (C11), 152.80 (C2), 154.24 (C7), 158.95 (C9).

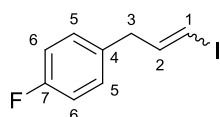
¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.35.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₂H₃₇BO₄Si [M+Na]⁺ m/z 427.2451, found m/z 427.2450.

Application of theses alkenyl boronates



1-fluoro-4-(3-iodoallyl)benzene (**69**)



C_9H_8FI
 MW = 262.06 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 82 %

To a solution of **60i** (50.00 mg, 0.19 mmol, 1.00 eq) in technical grade THF (2.0 mL) was added a 3 M NaOH solution (0.19 mL, 0.57 mmol, 3.00 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 10 minutes before the addition of a 0.2 M in THF diiodide solution (1.90 mL, 0.38 mmol, 2.00 eq). The

resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After this time, a saturated solution of Na₂S₂O₃ was added and the mixture was extracted with Et₂O. Organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane as the eluent to afford **69** as a colourless oil (41.00 mg, 82 %).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.36 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H³), 6.09 (dt, 1H, ³J_{HH} = 14.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H¹), 6.68 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 14.3 Hz, H²), 6.98-7.05 (m, 2H, H⁶), 7.12-7.17 (m, 2H, H⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 41.31 (C3), 76.45 (C1), 115.42 (d, ²J_{CF} = 21.3 Hz, C6), 129.97 (d, ³J_{CF} = 8.0 Hz, C5), 133.60 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C4), 144.58 (C3), 161.55 (d, ¹J_{CF} = 244.7 Hz, C7).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -116.54.

Z

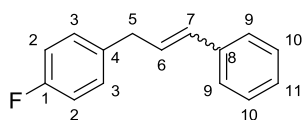
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.49 (d, 2H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, H³), 6.31-6.41 (m, 2H, H^{1,2}), 6.98-7.05 (m, 2H, H⁶), 7.12-7.17 (m, 2H, H⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 41.31 (C3), 76.45 (C1), 115.38 (d, ²J_{CF} = 21.3 Hz, C6), 129.97 (d, ³J_{CF} = 8.0 Hz, C5), 133.60 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C4), 144.58 (C3), 161.55 (d, ¹J_{CF} = 244.7 Hz, C7).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -116.72.

HRMS ASAP (+), 150 °C, M⁺. calcd for C₉H₈FI, 261.9654; found, 261.9655.

1-fluoro-4-(3-phenylallyl)benzene (**70**)



$C_{15}H_{13}F$
 MW = 212.26 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 88 %

To a solution of **60i** (50.00 mg, 0.19 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL) were added Pd(OAc)₂ (2.14 mg, 9.53 μmol, 0.05 eq), PPh₃ (7.50 mg, 28.60 μmol, 0.15 eq), K₂CO₃ (39.00 mg, 0.28 mmol, 1.50 eq) and phenyliodide (32.00 μL, 0.28 mmol, 1.50 eq). The resulting mixture was

heated at reflux for 18 h. Water was then added and the mixture was extracted with Et₂O. Organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 98:2 as the eluent to afford **70** as a colourless oil (35.00 mg, 88 %).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.54 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H⁵), 6.24 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 15.7 Hz, H⁶), 6.36 (dt, 1H, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H⁷), 6.99-7.08 (m, 2H, H^{ar}), 7.20-7.40 (m, 7H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 38.48 (C5), 115.22 (d, ²J_{CF} = 21.0 Hz, C2), 126.13 (C9), 127.22 (C6), 128.54 (C10), 129.00 (C11), 130.02 (d, ²J_{CF} = 8.0 Hz, C3), 131.23 (C7), 135.74 (d, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz, C4), 137.33 (C8), 161.51 (d, ¹J_{CF} = 244.01 Hz, C1).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -117.26.

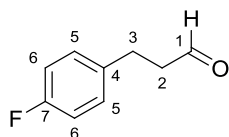
Z

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.67 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.3 Hz, H^5), 5.74 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 11.5 Hz, H^6), 6.51 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 11.5 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.9 Hz, H^7), 6.99-7.08 (m, 2H, H^{ar}), 7.20-7.40 (m, 7H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 38.48 (C5), 115.62 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.8 Hz, C2), 126.45 (C9), 126.91 (C6), 128.72 (C10), 129.00 (C11), 129.68 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 8.0 Hz, C3), 131.23 (C7), 135.74 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.2 Hz, C4), 137.33 (C8), 161.51 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 244.01 Hz, C1).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -114.26.

3-(4-fluorophenyl)propanal (71)



$\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}$

MW = 152.17 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil

Yield: 90 %

To a solution of **60i** in a THF/ H_2O mixture (1:1, 2.0 mL) was added $\text{NaBO}_3\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (26.00 mg, 0.16 mmol, 1.10 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. After this time, water was added and the reaction mixture was extracted with Et_2O . Organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. Crude was

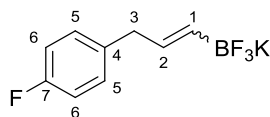
purified by column chromatography by using Cyclohexane/ EtOAc 80:20 as the eluent to afford **71** as a colourless oil (18.00 mg, 90 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.76-2.81 (m, 2H, H^2), 2.95 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, H^3), 6.96-7.02 (m, 2H, H^6), 7.15-7.19 (m, 2H, H^5), 9.83 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, H^1).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.28 (C3), 45.38 (C2), 115.36 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.3 Hz, C6), 129.71 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 7.8 Hz, C5), 132.20 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.2 Hz, C4), 161.60 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 245.0 Hz, C7), 201.24 (C1).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -116.95.

Potassium-3-(4-fluorophenyl)propenyl-1-trifluoroborate (72)



$\text{C}_9\text{H}_8\text{BF}_4\text{K}$

MW = 242.06 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White powder

Mp = 240 $^\circ\text{C}$

Yield: 65 %

To a solution of **60i** (97.00 mg, 0.37 mmol, 1.00 eq) in methanol (3.5 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ was added KHF_2 (87.00 mg, 1.11 mmol, 3.00 eq) and water (80 μL). The ice bath was next removed and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. After this time, methanol and water were removed under reduced pressure and crude was washed with

acetone then filtrated. Acetone was then removed under reduced pressure and crude was washed with Et_2O then filtrated. Evaporation of Et_2O gave **72** as a white powder (58.00 mg, 65 %).

E

^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 3.12 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.2 Hz, H^3), 5.28-5.37 (m, 1H, H^1), 5.69 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 16.7 Hz, H^2), 6.78-6.89 (m, 2H, H^{ar}), 7.04 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, $^4J_{\text{HF}}$ = 5.7 Hz, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6): δ = 42.14 (C3), 115.39 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.1 Hz, C6), 127.76 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 181.0 Hz, C1), 130.96 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 7.9 Hz, C5), 134.66 (q, $^4J_{\text{CF}}$ = 4.6 Hz, C2), 139.01 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.1 Hz, C4), 161.95 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 239.98 Hz, C7).

^{19}F NMR (376 MHz, acetone- d_6): δ = -120.06 (F7), -141.28 (m, BF_3K).

^{11}B NMR (96 MHz, acetone- d_6): δ = 3.0.

Z

^1H NMR (300 MHz, acetone- d_6): δ = 3.37 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.1 Hz, H^3), 5.28-5.37 (m, 1H, H^1), 5.52-5.59 (m, 1H, H^2), 6.78-6.89 (m, 2H, H^{ar}), 7.12 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, $^4J_{\text{HF}}$ = 5.7 Hz, H^{ar}).

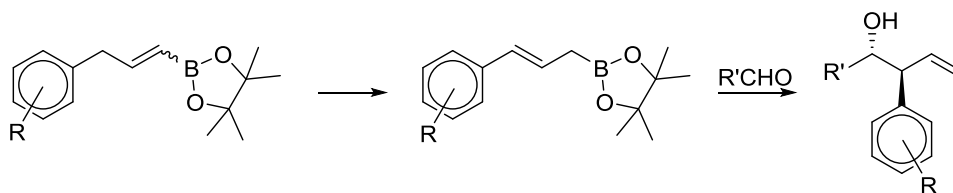
^{13}C NMR (75 MHz, acetone- d_6): δ = 37.74 (C3), 115.17 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 20.8 Hz, C6), 127.76 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 181.0 Hz, C1), 131.09 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 7.8 Hz, C5), 136.27 (q, $^4J_{\text{CF}}$ = 4.5 Hz, C2), 140.32 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.6 Hz, C4), 161.80 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 239.98 Hz, C7).

^{19}F NMR (376 MHz, acetone- d_6): δ = -120.59 (F7), -135.62 (m, BF_3K).

^{11}B NMR (96 MHz, acetone- d_6): δ = 3.0.

HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_9\text{H}_8\text{BF}_4\text{K}$ $[\text{M}+2\text{K}]^+$ m/z 280.9929, found m/z 280.9928.

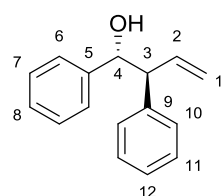
Synthesis of homoallylic alcohol *via* the diastereoselective way



General procedure for the isomerisation: A flask was charged with $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (3 mol %) and flushed with argon. Anhydrous THF (0.15 M) was added. Dihydrogen was bubbled into the solution through a needle to give a light yellow solution. The excess dihydrogen was then replaced with argon. To the catalyst solution thus obtained was added the desired vinylboronate (1.0 eq) in dry THF. The mixture was allowed to stir at room temperature for 2 h. After this time, THF was removed under reduced pressure to afford the desired allylboronate.

General procedure for the allylboration: to a solution of the desired allylboronate in anhydrous THF was added the desired aldehyde (1.0 eq) and the mixture was stirred at room temperature for 6-48 h depending of the reactivity of the aldehyde. THF was then removed under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired homoallylic alcohol.

1,2-diphenylbut-3-en-1-ol ((±)-62aa)



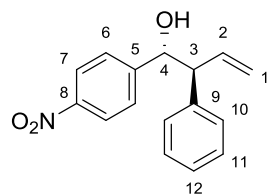
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$
MW = 224.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 53 %

By using the two general procedures: **60a** (70.00 mg, 0.28 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (7.30 mg, 8.58 μmol , 0.03 eq) and benzaldehyde (29.00 μL , 0.28 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**62aa** as a colourless oil (34.00 mg, 53 % over two steps).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.36 (bs, 1H, OH), 3.58 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H^3), 4.88 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, H^4), 5.22-5.32 (m, 2H, H^1), 6.29 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 7.07-7.10 (m, 2H, H^{ar}), 7.15-7.26 (m, 8H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 58.17 (C3), 76.21 (C4), 117.37 (C1), 125.57 (CH), 125.65 (CH), 126.39 (CH), 126.89 (CH), 127.32 (CH), 136.84 (C2), 139.63 (C), 140.85 (C).

1-(4-nitrophenyl)-2-phenylbut-3-en-1-ol ((±)-62ab)



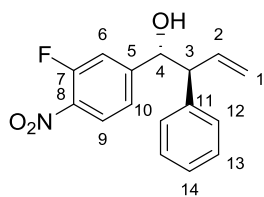
$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$
MW = 269.30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow powder
Mp = 66 °C
Yield: 56 %

By using general procedure: **60a** (50.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (5.20 mg, 6.14 μmol , 0.03 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (31.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, 80:20 as the eluent to afford (±)-**62ab** as a pale yellow powder (30.00 mg, 56 % over two steps).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.56 (bs, 1H, OH), 3.49 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H^3), 4.94 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H^4), 5.25-5.35 (m, 2H, H^1), 6.25 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 7.04-7.07 (m, 2H, H^6), 7.20-7.31 (m, 5H, H^{ar}), 8.06 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 59.52 (C3), 76.40 (C4), 119.49 (C1), 123.09 (C7), 127.18 (C12), 127.47 (C10), 128.15 (C6), 128.73 (C11), 136.82 (C2), 139.52 (C9), 147.17 (C5 or C8), 149.18 (C5 or C8).

1-(3-fluoro-4-nitrophenyl)-2-phenylbut-3-en-1-ol ((±)-62ac)



$C_{16}H_{14}FNO_3$
MW = 287.29 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 60 %

By using general procedure: **60a** (33.33 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (2.60 mg, 3.07 μmol, 0.03 eq) and 3-fluoro-4-nitrobenzaldehyde (23.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5, 90:10, 80:20 as the eluent to afford (±)-**62ac** as a colourless oil

(23.00 mg, 60 %).

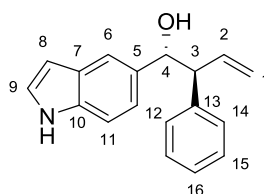
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.60 (bs, 1H, OH), 3.45 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H³), 4.88 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁴), 5.28-5.37 (m, 2H, H¹), 6.25 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 7.04-7.12 (m, 2H, H^{ar}), 7.04-7.33 (m, 5H, H^{ar}), 7.88 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, H¹⁰).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 59.68 (C3), 75.68 (C4), 117.66 (d, ²J_{CF} = 20.9 Hz, C6), 119.69 (C1), 124.14 (d, ⁴J_{CF} = 2.7 Hz, C11), 127.31 (C14), 128.13 (C12), 128.82 (C13), 133.64 (d, ³J_{CF} = 8.7 Hz, C9), 135.80 (d, ²J_{CF} = 21.2 Hz, C8), 136.72 (C2), 138.95 (d, ³J_{CF} = 4.2 Hz, C5), 139.35 (C11), 154.55 (d, ¹J_{CF} = 264.5 Hz, C7).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -119.40.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₆H₁₄FNO₃ [M+Na]⁺ m/z 310.0855, found m/z 310.0854.

1-(1H-indol-5-yl)-2-phenylbut-3-en-1-ol ((±)-62ad)



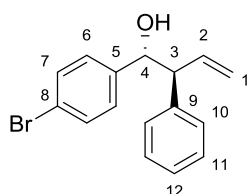
$C_{18}H_{17}NO$
MW = 263.33 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 60 %

By using general procedure: **60a** (33.33 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (2.60 mg, 3.07 μmol, 0.03 eq) and indole-5-carboxaldehyde (20.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford (±)-**62ad** as a colourless oil (47.00 mg, 60 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (bs, 1H, OH), 3.69-3.74 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H³), 5.00 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H⁴), 5.23-5.30 (m, 2H, H¹), 6.33 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.47-6.48 (m, 1H, H⁸), 7.02-7.31 (m, 8H, H^{ar}), 7.50 (bs, 1H, H⁹), 8.17 (bs, 1H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 59.27 (C3), 77.86 (C4), 102.68 (CH), 110.56 (CH), 117.98 (C1), 119.05 (C12), 121.10 (C6), 124.42 (C9), 126.39 (C16), 127.58 (C), 128.28 (C14), 128.41 (C15), 133.46 (C), 135.34 (C), 138.57 (C2), 141.17 (C).

1-(4-bromophenyl)-2-phenylbut-3-en-1-ol ((±)-62ae)



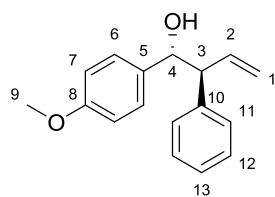
$C_{16}H_{15}BrO$
MW = 303.19 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 61 %

By using general procedure: **60a** (33.33 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (2.60 mg, 3.07 μmol, 0.03 eq) and *p*-bromobenzaldehyde (25.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, as the eluent to afford (±)-**62ae** as a colourless oil (25.00 mg, 61 % over two steps).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (bs, 1H, OH), 3.46-3.52 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H³), 4.81 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H⁴), 5.23-5.32 (m, 2H, H¹), 6.25 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 7.07-7.07 (m, 4H, H^{ar}), 7.18-7.35 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 59.35 (C3), 76.61 (C4), 118.87 (C1), 121.24 (C8), 126.83 (C12), 128.26 (C10), 128.39 (C11), 128.53 (C6), 131.00 (C7), 137.51 (C2), 140.14 (C5 or C9), 140.80 (C5 or C9).

1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylbut-3-en-1-ol ((±)-62af)



$C_{17}H_{18}O_2$
MW = 254.32 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 60 %

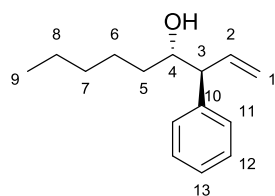
By using general procedure: **60a** (50.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (5.00 mg, 6.00 μmol, 0.03 eq) and *p*-anisaldehyde (25.00 μL, 0.20 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, as the eluent to afford (±)-**62af** as a colourless oil (30.00 mg, 60 % over two steps,

90/10 mixture of *Anti*/*Syn* diastereomers).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = (*Anti*) 1.87 (bs, 1H, OH), 3.53 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, H³), 3.77 (s, 3H, H⁹), 4.82 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, H⁴), 5.23-5.30 (m, 2H, H¹), 6.27 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.74-7.77 (m, 2H, H^{ar}), 7.05-7.10 (m, 4H, H^{ar}), 7.16-7.24 (m, 3H, H^{ar}). (*Syn*) 1.87 (bs, 1H, OH), 3.64 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H³), 3.83 (s, 3H, H⁹), 4.88 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H⁴), 4.99-5.07 (m, 2H, H¹), 5.90 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 6.89 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H⁷), 7.05-7.24 (m, 7H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.17 (C₉), 59.32 (C₃), 76.82 (C₄), 113.32 (C₇), 118.29 (C₁), 126.54 (C₁₃), 127.84 (C₁₁), 128.34 (C₁₂), 128.35 (C₆), 133.99 (C₅), 138.20 (C₂), 140.73 (C₁₀), 158.84 (C₈).

3-phenylnon-1-en-4-ol ((±)-62ag)



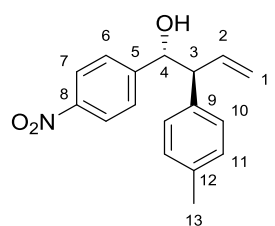
$C_{15}H_{22}O$
MW = 218.33 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 65 %

By using general procedure: **60a** (60.00 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (6.50 mg, 7.35 μmol, 0.03 eq) and hexanal (29.00 μL, 0.24 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, as the eluent to afford (±)-**62ag** as a colourless oil (35.00 mg, 65 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, 3H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, H⁹), 1.25-1.53 (m, 8H, H⁵⁻⁸), 1.85 (bs, 1H, OH), 3.27 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H³), 3.79-3.85 (m, 1H, H⁴), 5.20-5.26 (m, 2H, H¹), 6.15 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, ³J_{HH} = 16.8 Hz, H²), 7.22-7.37 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.03 (C₉), 22.61 (C₈), 25.40 (C₇), 31.78 (C₆), 34.39 (C₅), 57.40 (C₃), 74.00 (C₄), 117.82 (C₁), 126.63 (C₁₃), 128.02 (C₁₁), 128.69 (C₁₂), 138.39 (C₂), 141.76 (C₁₀).

1-(4-nitrophenyl)-2-*p*-tolylbut-3-en-1-ol ((±)-62ba)



$C_{17}H_{17}NO_3$
MW = 283.32 g·mol⁻¹
Pale yellow powder
Yield: 71 %

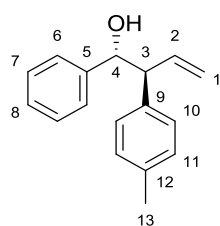
By using general procedure: **60b** (29.00 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (3.00 mg, 3.60 μmol, 0.03 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (17.00 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**62ba** as a pale yellow powder (22.00 mg, 71 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 3H, H¹³), 2.51 (bs, 1H, OH), 3.44-3.48 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H³), 4.92 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H⁴), 5.24-5.33 (m, 2H, H¹), 6.22 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 9.7 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.94 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, H¹⁰), 7.06 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, H¹¹), 7.30 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁶), 8.07 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.00 (C₁₃), 59.10 (C₃), 76.38 (C₄), 119.26 (C₁), 123.07 (C₇), 127.50 (C₁₀), 127.97 (C₆), 129.41 (C₁₁), 136.43 (C₁₂), 136.83 (C₉), 137.02 (C₂), 147.18 (C₅ or C₈), 149.25 (C₅ or C₈).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₁₇NO₃ [M+Na]⁺ m/z 306.1106, found m/z 306.1106.

1-phenyl-2-*p*-tolylbut-3-en-1-ol ((±)-62bb)



$C_{17}H_{18}O$
MW = 238.32 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 63 %

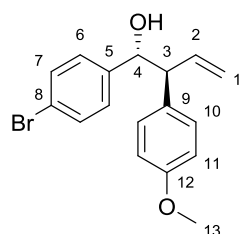
By using general procedure: **60b** (29.00 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (3.00 mg, 3.60 μmol, 0.03 eq) and benzaldehyde (11.50 μL, 0.12 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**62bb** as a colourless oil (17.00 mg, 63 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.29 (m, 4H, H¹³, OH), 3.53-3.58 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H³), 4.86 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H⁴), 5.20-5.28 (m, 2H, H¹), 6.25 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.96-7.05 (m, 4H, H^{ar}), 7.17-7.27 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.00 (C13), 58.73 (C3), 77.21 (C4), 118.19 (C1), 126.71 (C6), 127.37 (C8), 127.91 (C10), 128.16 (C11 or C7), 129.07 (C11 or C7), 136.13 (C12), 137.61 (C9), 138.02 (C2), 141.96 (C5).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₁₈O [M+Na]⁺ m/z 261.1255, found m/z 261.1254.

1-(4-bromophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62ca)



$C_{17}H_{17}BrO_2$
MW = 333.21 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 50 %

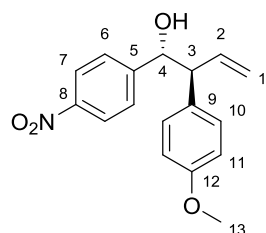
By using general procedure: **60c** (45.00 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (4.20 mg, 4.92 μmol, 0.03 eq) and *p*-bromobenzaldehyde (30.30 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**62ca** as a colourless oil (26.00 mg, 50 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.37 (bs, 1H, OH), 3.45 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H³), 3.77 (s, 3H, H¹³), 4.77 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H⁴), 5.21-5.30 (m, 2H, H¹), 6.20 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.76-6.79 (m, 2H, H^{ar}), 6.96 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H^{ar}), 7.01 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H^{ar}), 7.28-7.36 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.19 (C13), 58.37 (C3), 76.67 (C4), 113.91 (C11), 118.46 (C1), 121.17 (C8), 128.43 (C10), 129.21 (C6), 130.98 (C7), 132.17 (C9), 137.79 (C2), 140.94 (C5), 158.35 (C12).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₁₇BrO₂ [M+Na]⁺ m/z 355.0309, found m/z 355.0312.

2-(4-methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62cb)



$C_{17}H_{17}NO_4$
MW = 299.32 g·mol⁻¹
Pale yellow solid
Mp = 62-64 °C
Yield: 80 %

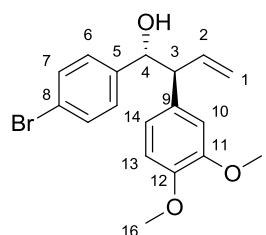
By using general procedure: **60c** (0.18 g, 0.67 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (17.00 mg, 20.20 μmol, 0.03 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (0.10 g, 0.67 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**62cb** as a colourless oil (80.00 mg, 80 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.62 (bs, 1H, OH), 3.45 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H³), 3.77 (s, 3H, H¹³), 4.90 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H⁴), 5.25 (d, 1H, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H¹), 5.30 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.0 Hz, H¹), 6.21 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.78 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H¹¹), 6.96 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H¹⁰), 7.29 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁶), 8.06 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.22 (C13), 58.53 (C3), 76.48 (C4), 114.08 (C11), 119.03 (C1), 123.07 (C7), 127.51 (C6), 129.14 (C10), 131.54 (C9), 137.14 (C2), 147.14 (C5), 149.44 (C8), 158.57 (C12).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₁₇NO₄ [M+Na]⁺ m/z 322.1055, found m/z 322.1055.

1-(4-bromophenyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62da)



$C_{18}H_{19}BrO_3$
MW = 363.24 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 35 %

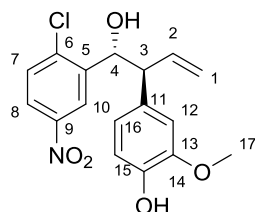
By using general procedure: **60d** (50.00 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (4.20 mg, 4.93 μmol, 0.03 eq) and *p*-bromobenzaldehyde (30.00 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**62da** as a pale yellow oil (20.00 mg, 35 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.38 (bs, 1H, OH), 3.43 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H³), 3.76 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), 3.85 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), 4.76 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H⁴), 5.23-5.32 (m, 2H, H¹), 6.21 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.45 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, H¹⁰), 6.64 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, H¹⁴), 6.75 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H¹³), 7.02 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H⁶), 7.35 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.79 (C15 or C16), 55.83 (C15 or C16), 58.74 (C3), 76.72 (C4), 111.13 (C10 or C13), 111.75 (C10 or C13), 118.65 (C1), 120.15 (C14), 121.21 (C8), 128.41 (C6), 130.98 (C7), 132.54 (C9), 137.47 (C2), 140.91 (C5), 147.83 (C11 or C12), 148.72 (C11 or C12).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₈H₁₉BrO₃ [M+Na]⁺ m/z 385.0415, found m/z 385.0418.

4-(1-(2-chloro-5-nitrophenyl)-1-hydroxybut-3-en-2-yl)-2-methoxyphenol ((±)-62fa)



$C_{17}H_{16}ClNO_5$
MW = 349.76 g·mol⁻¹
Pale yellow powder
Yield: 35 %

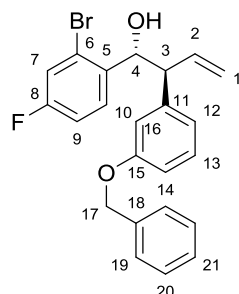
By using general procedure: **60f** (40.00 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (3.50 mg, 4.13 μmol, 0.03 eq) and 2-chloro-5-nitrobenzaldehyde (25.00 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20, 70:30 as the eluent to afford (±)-**62fa** as a pale yellow powder (16.00 mg, 35 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.39 (bs, 1H, OH), 3.70 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ³J_{HH} = 9.2 Hz, H³), 3.88 (s, 3H, H¹⁷), 5.01 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.1 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H¹), 5.21 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.1 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H¹), 5.37 (d, 1H, ³J_{HH} = 4.8 Hz, H⁴), 5.57 (bs, 1H, OH), 6.24 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 9.2 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 6.79-6.88 (m, 3H, H^{ar}), 7.46 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H^{ar}), 8.05 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, H^{ar}), 8.46 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.8 Hz, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.21 (C17), 55.94 (C3), 73.37 (C4), 110.56 (CH), 114.60 (C15), 119.43 (C1), 120.82 (CH), 123.19 (CH), 123.89 (CH), 130.16 (CH), 132.14 (C), 135.09 (C2), 138.64 (C5), 141.78 (C6), 143.39 (C), 144.72 (C), 146.58 (C).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₁₆ClNO₅ [M+Na]⁺ m/z 372.0614, found m/z 372.0616.

2-(3-(benzyloxy)phenyl)-1-(2-bromo-4-fluorophenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62ga)



$C_{23}H_{20}BrFO_2$
MW = 427.30 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 56 %

By using general procedure: **60g** (60.00 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq), [Ir(cod)(PPh₂Me₂)₂]PF₆ (4.30 mg, 5.14 μmol, 0.03 eq) and 2-bromo-4-fluorobenzaldehyde (34.70 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**62ga** as a colourless oil (16.00 mg, 56 %).

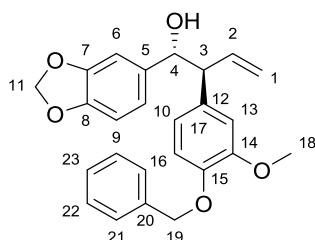
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.23 (bs, 1H, OH), 3.72 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ³J_{HH} = 9.0 Hz, H³), 4.99 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.6 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, H¹), 5.08 (s, 2H, H¹⁷), 5.19 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.6 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H¹), 5.28 (d, 1H, ³J_{HH} = 4.7 Hz, H⁴), 6.26 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.87 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, H¹⁴), 6.93-6.95 (m, 1H, H^{ar}), 6.97-6.99 (m, 1H, H^{ar}), 7.02-7.08 (m, 1H, H^{ar}), 7.22-7.28 (m, 2H, H^{ar}), 7.35-7.53 (m, 6H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.63 (C3), 70.01 (C17), 75.31 (C4), 113.07 (C14), 114.37 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 20.8 Hz, C9), 115.12 (C16), 119.06 (C1), 119.54 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 24.4 Hz, C7), 120.76 (C12), 122.06 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 9.4 Hz, C6), 127.53 (C19), 128.00 (C21), 128.61 (C20), 129.60 (C13), 129.83 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.4 Hz, C10), 135.23 (C2), 136.98 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 2.8 Hz, C5), 137.00 (C11), 142.75 (C18), 158.91 (C15), 161.43 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 250.2 Hz, C8).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -113.14.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrFO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 449.0528, found m/z 449.0528.

1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-(benzyloxy)-3-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62ha)



$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_5$
 MW = 404.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Pale yellow oil
 Yield: 35 %

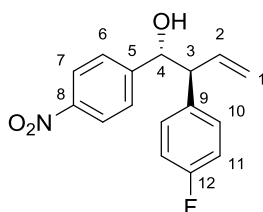
By using general procedure: **60h** (40.00 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (3.20 mg, 3.74 μmol , 0.03 eq) and piperonal (18.70 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20, 70:30, 60:40 as the eluent to afford (±)-**62ha** as a pale yellow oil (18.00 mg, 35 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.28 (bs, 1H, OH), 3.45 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, H³), 3.79 (s, 3H, H¹⁸), 4.72 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, H⁴), 5.11 (s, 2H, H¹⁹), 5.22-5.30 (m, 2H, H¹), 5.90 (s, 2H, H¹¹), 6.21 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, H²), 6.54-7.66 (m, 4H, H^{ar}), 6.74-6.78 (m, 2H, H^{ar}), 7.31-7.44 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.99 (C18), 58.75 (C3), 71.08 (C19), 77.11 (C4), 100.86 (C11), 107.07 (CH), 107.68 (CH), 112.40 (CH), 114.08 (CH), 118.27 (C1), 120.17 (CH), 120.31 (CH), 127.30 (CH), 127.78 (CH), 128.49 (CH), 135.90 (C2), 137.21 (C12), 137.92 (C5), 144.56 (C20), 146.87 (C), 147.35 (C), 147.71 (C), 149.50 (C).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 427.1521, found m/z 427.1521.

2-(4-fluorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62ia)



$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$
 MW = 287.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Pale yellow powder
 Mp = 92-94 °C
 Yield: 66 %

By using general procedure: **60i** (50.00 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (4.80 mg, 5.72 μmol , 0.03 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (22.60 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**62ia** as a pale yellow powder (26.00 mg, 66 %).

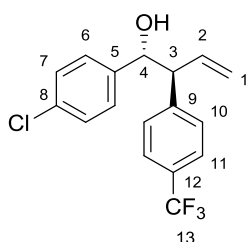
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.53 (bs, 1H, OH), 3.47-3.52 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, H³), 4.91 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, H⁴), 5.26 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.9 Hz, H¹), 5.34 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.5 Hz, H¹), 6.20 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H²), 6.91-7.05 (m, 4H, H^{ar}), 7.29 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.8 Hz, H⁶), 8.01 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.8 Hz, H⁷).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 58.52 (C3), 76.44 (C4), 115.56 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.3 Hz, C11), 119.57 (C1), 123.17 (C7), 127.47 (C6), 129.65 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 7.8 Hz, C10), 135.32 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.3 Hz, C9), 136.60 (C2), 147.27 (C5 or C8), 149.01 (C5 or C8), 161.76 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 246.1 Hz, C12).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -115.12.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 310.0855, found m/z 310.0856.

1-(4-chlorophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62ja)



$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{O}$
 MW = 326.74 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 53 %

By using general procedure: **60j** (40.00 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (3.90 mg, 4.57 μmol , 0.03 eq) and *p*-chlorobenzaldehyde (21.30 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**62ja** as a colourless oil (26.00 mg, 53 %).

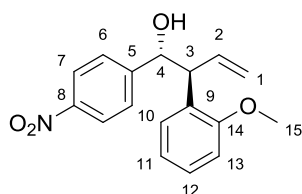
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.37 (bs, 1H, OH), 3.58 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^3), 4.84 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^4), 5.24 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H^1), 5.33 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H^1), 6.22 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 7.06-7.09 (m, 2H, H^{ar}), 7.17-7.28 (m, 4H, H^{ar}), 7.49 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 58.90 (C3), 76.40 (C4), 119.47 (C1), 123.97 (d, $^1J_{\text{CF}} = 272.0$ Hz, C13), 125.36 (q, $^4J_{\text{CF}} = 3.6$ Hz, C11), 127.95 (CH), 128.27 (CH), 128.69 (CH), 133.44 (C8), 136.60 (C2), 139.92 (C5), 144.44 (C9),

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -62.48.

HRMS ESI (+), $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (95/5), calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 349.0583, found m/z 349.0584.

2-(2-methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62ma)



$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
MW = 299.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow powder
Mp = 82-84 °C
Yield: 28 %

By using general procedure: **60m** (82.00 mg, 0.29 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (7.30 mg, 8.70 μmol , 0.03 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (45.00 mg, 0.29 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90/10 as the eluent to afford (±)-**62ma** as a pale yellow powder

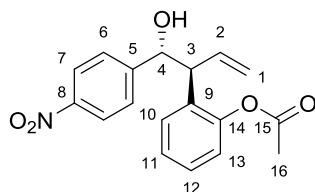
(25.00 mg, 28 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.59 (bs, 1H, OH), 3.64 (s, 3H, H^{15}), 3.87 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^3), 4.97 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H^4), 5.09-5.18 (m, 2H, H^1), 6.20 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 6.71 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H^{13}), 6.77-6.82 (m, 1H, H^{11}), 6.98 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^{10}), 7.08-7.13 (m, 1H, H^{12}), 7.26 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^6), 7.97 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 53.12 (C3), 55.29 (C15), 75.18 (C4), 110.88 (C13), 119.26 (C1), 120.83 (C11), 122.83 (C7), 127.35 (C6), 128.22 (C9), 128.24 (C12), 129.14 (C10), 136.00 (C2), 147.02 (C5), 149.75 (C8), 156.50 (C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 322.1055, found m/z 322.1050.

2-(1-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-2-yl)phenyl acetate ((±)-62na)



$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$
MW = 504.73 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 55 %

By using general procedure: **60n** (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (3.30 mg, 3.90 μmol , 0.03 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (20.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90/10 as the eluent to afford (±)-**62na** as a colourless oil (25.00

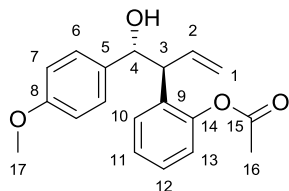
mg, 52 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.21 (s, 3H, H^{16}), 2.61 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, OH), 3.62 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^3), 4.98 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^4), 5.10 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^1), 5.22 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H^1), 6.12 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.88-6.91 (m, 1H, H^{ar}), 7.10-7.22 (m, 3H, H^{ar}), 7.25 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^6), 8.00 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^7),

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.02 (C16), 52.52 (C3), 75.30 (C4), 119.87 (C1), 122.96 (C13), 123.18 (C7), 126.19 (C11), 127.25 (C6), 128.08 (C12), 129.25 (C10), 131.65 (C9), 135.46 (C2), 147.32 (C5), 148.18 (C8), 149.11 (C14), 168.88 (C15).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 350.1004, found m/z 350.1003.

2-(1-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-yl)phenyl acetate ((±)-62nb)



$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$
MW = 312.36 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 38 %

By using general procedure: **60n** (0.30 g, 0.99 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (25.10 mg, 29.70 μmol , 0.03 eq) and *p*-methoxybenzaldehyde (96.00 μL , 0.99 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**62nb** as a colourless oil

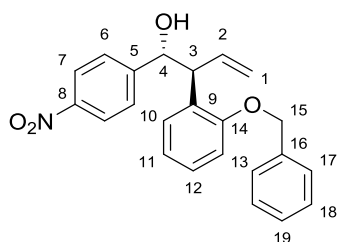
(0.12 g, 38 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.31 (s, 3H, H^{16}), 2.32 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, OH), 3.76 (s, 3H, H^{17}), 3.80 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, H^3), 4.88 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, H^4), 5.15 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H^1), 5.25 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, H^1), 6.22 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.77 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^7), 6.97-7.00 (m, 1H, H^{ar}), 7.12 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^6), 7.15-7.20 (m, 2H, H^{ar}), 7.27-7.30 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.10 (C16), 52.08 (C3), 55.19 (C17), 75.78 (C4), 113.44 (C7), 118.60 (C1), 122.65 (C13), 125.88 (C11), 127.41 (C12), 127.61 (C6), 129.49 (C10), 132.82 (C5 or C9), 134.10 (C5 or C9), 136.78 (C2), 148.23 (C14), 158.97 (C8), 168.99 (C15).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 335.1259, found m/z 335.1257.

2-(2-(benzyloxy)phenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62oa)



$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4$
MW = 375.42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow powder
Mp = 101-103 $^{\circ}\text{C}$
Yield: 23 %

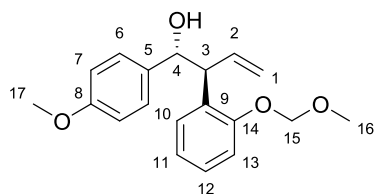
By using general procedure: **60o** (60.00 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (4.30 mg, 5.10 μmol , 0.03 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (26.00 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq) in dry THF. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90/10 as the eluent to afford (±)-**62oa** as a pale yellow powder (15.00 mg, 23 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.40 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, OH), 3.93 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, H^3), 4.80-4.97 (m, 2H, H^{15}), 5.00 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H^4), 5.07 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H^1), 5.15 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, H^1), 6.21 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.80-6.87 (m, 2H, H^{ar}), 7.05-7.15 (m, 3H, H^{ar}), 7.28-7.37 (m, 5H, H^{ar}), 7.89 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 52.71 (C3), 70.31 (C15), 75.11 (C4), 112.01 (C13), 119.39 (C1), 121.08 (C11), 122.89 (C7), 127.22 (C6), 127.60 (C17), 128.23 (C12 or C19), 128.29 (C12 or C19), 128.70 (C9), 128.72 (C18), 129.14 (C10), 135.66 (C2), 136.62 (C16), 146.96 (C5), 149.75 (C8), 155.74 (C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 398.1368, found m/z 398.1368.

2-(2-(methoxymethoxy)phenyl)-1-(4-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62pa)



$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$
MW = 314.37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: %

By using general procedure: **60p** (60.00 mg, 0.19 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (4.80 mg, 5.70 μmol , 0.03 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (26.00 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90/10 as the eluent to

afford (±)-**62pa** as a pale yellow oil (15.00 mg, 23 %, *Syn/Anti*: 13/87 as determined by NMR spectroscopy).

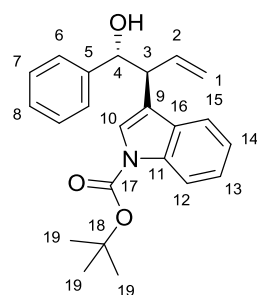
NB: ^{13}C NMR datas are only for *Anti* diastereomer

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = (**Syn**) 2.45 (m, 1H, OH), 3.50 (s, 3H, H^{16} or H^{17}), 3.82 (s, 3H, H^{16} or H^{17}), 4.18 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H^3), 4.94-5.03 (m, 3H, H^4 , H^{15}), 5.15-5.29 (m, 2H, H^1), 5.87-5.98 (m, 1H, H^2), 6.87 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^7), 6.90-6.96 (m, 1H, H^{ar}), 7.05-7.07 (m, 1H, H^{ar}), 7.10-7.18 (m, 2H, H^{ar}), 7.24 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^6). (**Anti**) 2.45 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, OH), 3.44 (s, 3H, H^{16} or H^{17}), 3.75 (s, 3H, H^{16} or H^{17}), 4.07 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H^3), 4.94 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H^4), 5.03 (dd, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 28.1$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, H^{15}), 5.15-5.29 (m, 2H, H^1), 6.31 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H^2), 6.75 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^7), 6.90-6.96 (m, 1H, H^{ar}), 7.02 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H^{ar}), 7.10-7.18 (m, 4H, H^6 , H^{ar}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 52.36 (C3), 55.16 (C16 or C17), 55.99 (C16 or C17), 75.77 (C4), 94.67 (C15), 113.16 (C7), 114.37 (C13), 118.18 (C1), 121.75 (C11), 127.61 (C12), 127.72 (C6), 129.20 (C10), 129.96 (C9), 134.44 (C5), 137.76 (C2), 154.58 (C8 or C14), 158.74 (C8 or C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 337.1415, found m/z 337.1415.

***tert*-butyl 3-(1-hydroxy-1-phenylbut-3-en-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate ((±)-62sa)**



$C_{23}H_{25}NO_3$
MW = 363.45 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 21 %

By using general procedure: **60s** (30.00 mg, 78.20 μmol, 1.00 eq), [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (3.30 mg, 3.91 μmol, 0.03 eq) and benzaldehyde (8.00 μL, μmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**62sa** as a colourless oil (6.00 mg, 21 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.68 (s, 9H, H¹⁹), 3.92 (dd, 1H, ³J_{HH} = 6.4 Hz, ³J_{HH} = 7.8 Hz, H³), 5.12 (d, 1H, ³J_{HH} = 6.4 Hz, H⁴), 5.15 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.3 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, H¹), 5.26 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.3 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, H¹), 6.22 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 7.19-7.34 (m, 7H, H^{ar}), 7.44-7.48 (m, 2H, H^{ar}), 8.12 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, H^{ar}).

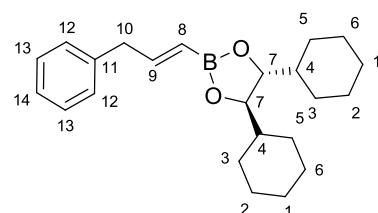
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.21 (C19), 49.40 (C3), 75.67 (C4), 83.64 (C18), 115.26 (CH), 118.71 (C1), 119.30 (CH), 120.09 (CH), 122.34 (CH), 123.56 (CH), 124.36 (CH), 126.35 (C6), 127.48 (CH), 128.10 (C7), 129.74 (C), 135.37 (C), 135.66 (C2), 142.23 (C), 149.70 (C).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₃H₂₅NO₃ [M+Na]⁺ m/z 386.1732, found m/z 386.1731.

Synthesis of homoallylic alcohol *via* the enantioenriched way

Preparation of chiral alkenyl boronates

(4*R*,5*R*)-4,5-dicyclohexyl-2-((*E*)-3-phenylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolane (60w)



$C_{23}H_{33}BO_2$
MW = 352.32 g·mol⁻¹
White powder
Mp = 86-88 °C
Yield: quant

To a solution of *trans*-3-phenyl-1-propen-1-ylboronic acid (0.20 g, 1.23 mmol, 1.00 eq) in THF (5 mL) was added (1*R*,2*R*)-1,2-dicyclohexyl-1,2-ethanediol (0.28 g, 1.23 mmol, 1.00 eq). The solution was stirred at room temperature for 24 h. Water was then added to the solution and the mixture was extracted with Et₂O. Combined organic

phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford **60w** as a white powder (0.43 g, quantitative yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.01-1.40 (m, 12H, H¹, H², H⁶), 1.64-1.85 (m, 10H, H³, H⁴, H⁵), 3.55 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H¹⁰), 3.93 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H⁷), 5.54 (dt, 1H, ³J_{HH} = 17.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H⁸), 6.85 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.0 Hz, ³J_{HH} = 17.7 Hz, H⁹), 7.23-7.37 (m, 5H, H^{ar}).

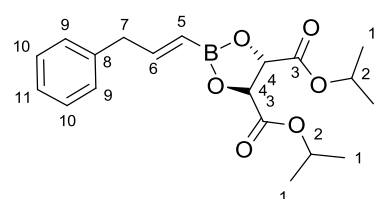
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.95 (C1), 26.11 (C2 or C6), 26.53 (C2 or C6), 27.46 (C3 or C5), 28.44 (C3 or C5), 42.34 (C10), 43.07 (C4), 83.43 (C7), 126.20 (C14), 128.49 (C13), 128.97 (C12), 139.14 (C11), 152.50 (C9),

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.79.

[α]_D²² = +60.00° (c = 0.0200 g·mL⁻¹ in DCM).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₃H₃₃BO₂ [M+Na]⁺ m/z 375.2471, found m/z 375.2472.

(4*S*,5*R*)-diisopropyl 2-((*E*)-3-phenylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxylate (60x)



$C_{19}H_{25}BO_6$
MW = 360.21 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 83 %

To a solution of *trans*-3-phenyl-1-propen-1-ylboronic acid (0.20 g, 1.23 mmol, 1.00 eq) in THF (5 mL) was added (*R,R*)-diisopropyl tartrate (0.27 g, 1.17 mmol, 0.95 eq). Resulting mixture was stirred overnight at room temperature. All volatiles were then removed under reduced pressure. Crude was

carefully purified by Kugelrohr distillation to afford **60x** as a colourless oil (0.35 g, 83 %).

Caution: This product is air and moisture sensitive and has to be store under inert atmosphere.

^1H NMR (300 MHz, toluene- d_6): δ = 0.96 (d, 12H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.2 Hz, H^1), 3.19 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.9 Hz, H^7), 4.90 (sept, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.2 Hz, H^2), 4.93 (s, 2H, H^4), 5.63 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 18.0 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.9 Hz, H^5), 6.92-7.13 (m, 6H, H^6 , H^{ar}).

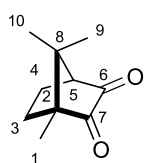
^{13}C NMR (75 MHz, toluene- d_6): δ = 20.98 (C1), 21.00 (C1), 42.03 (C7), 69.07 (C2), 78.04 (C4), 126.03 (C11), 128.29 (C10), 128.74 (C9), 138.54 (C8), 155.20 (C6), 168.60 (C3).

^{11}B NMR (96 MHz, toluene- d_6): δ = 29.58.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -51.36° (c = 0.0292 g·mL $^{-1}$ in DCM).

Preparation of the camphor derivative boronate

(1S,4S)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dione (89)



$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$

MW = 166.22 g·mol $^{-1}$

Yellow powder

Mp = 168-170 °C

Yield: quant

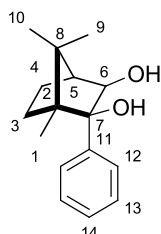
To a solution of D-camphor (10.00 g, 65.69 mmol, 1.00 eq) in Ac_2O (16 mL) was added SeO_2 (18.30 g, 0.16 mol, 2.50 eq). Resulting mixture was heated at reflux for 16 h and was then filtrated through celite and washed with Et_2O . Organic phase was successively washed with a saturated solution of NaHCO_3 , with brine dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford **89** as a yellow

powder (10.90 g, quantitative yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.95 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 1.07 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 1.12 (s, 3H, H^1), 1.59-1.70 (m, 2H, H^3), 1.89-1.97 (m, 1H, H^4), 2.13-2.22 (m, 1H, H^4), 2.64 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.3 Hz, H^5).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 8.78 (C1), 17.42 (C9 or C10), 21.12 (C9 or C10), 22.27 (C4), 29.93 (C3), 42.60 (C8), 57.96 (C5), 58.65 (C2), 202.86 (C6 or C7), 204.84 (C6 or C7).

(1S,2S,4S)-1,7,7-trimethyl-2-phenylbicyclo[2.2.1]heptane-2,3-diol (90)



$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$

MW = 246.34 g·mol $^{-1}$

White powder

Mp = 114 °C

Yield: 35 %

Cerium (III) chloride heptahydrate (16.10 g, 43.21 mmol, 1.20 eq) was dried at 90 °C under vacuum overnight. After this time, 3 M phenylmagnesium bromide (14.30 mmol, 43.21 mmol, 1.20 eq) was added at 0 °C under inert atmosphere. To a solution of **89** in another flask (6.00 g, 36.09 mmol, 1.00 eq) was added dropwise a 1 M L-selectride solution (36.09 mL, 36.09 mmol, 1.00 eq) at 0 °C over 1 h with a syringe pump. The mixture of the second flask was added to

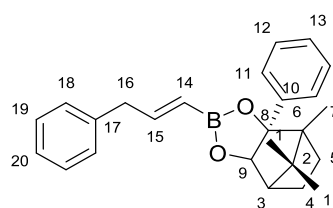
the first one thanks to a canula. The mixture was stirred overnight before the addition of a mixture of (THF (50 mL), H_2O_2 (25 mL), H_2O (25 mL) NaOH 1 M (25 mL)). Resulting mixture was stirred for 3 h and colour change from orange to white. After decantation, the aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by recrystallisation with petroleum ether to afford **90** as a white powder (3.10 g, 35 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.91 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 0.95 (s, 3H, H^9 or H^{10}), 1.00-1.06 (m, 1H, H^4), 1.14-1.26 (m, 2H, H^3), 1.35 (s, 3H, H^1), 1.72-1.83 (m, 1H, H^4), 1.91 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.3 Hz, H^5), 2.84 (bs, 2H, OH), 4.39 (s, 1H, H^6), 7.29-7.39 (m, 3H, H^{ar}), 7.51-7.54 (m, 2H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 9.91 (C1), 22.29 (C9 or C10), 23.11 (C9 or C10), 24.37 (C4), 30.39 (C3), 50.65 (C8), 51.84 (C5), 53.20 (C2), 80.43 (C6), 84.28 (C7), 126.85 (C12), 127.10 (C14), 127.65 (C13), 144.46 (C11).

$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ = -25.48° (c = 0.0206 g·mL $^{-1}$ in DCM).

(3aS)-4,8,8-trimethyl-3a-phenyl-2-((E)-3-phenylprop-1-en-1-yl)hexahydro-4,7-methanobenzo[d][1,3,2]dioxaborole (60y)



$C_{25}H_{29}BO_2$
MW = 372.31 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: quant

To a solution of *trans*-3-phenyl-1-propen-1-ylboronic acid (50.00 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq) in THF (5 mL) was added **90** (76.00 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq). The solution was stirred at room temperature for 24 h. Water was then added to the solution and the mixture was extracted with Et₂O. Combined organic phases were

washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **60y** as a colourless oil (0.12 g, quant).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (s, 3H, H¹), 1.01 (s, 3H, H¹), 1.05-1.11 (m, 1H, H⁴), 1.17-1.23 (m, 2H, H⁵), 1.27 (s, 3H, H⁷), 1.81-1.91 (m, 1H, H⁴), 2.18 (m, 1H, H³), 3.50 (dd, 2H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H¹⁶), 4.79 (s, 1H, H⁹), 5.51 (dt, 1H, ³J_{HH} = 17.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H¹⁴), 6.80 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, ³J_{HH} = 17.8 Hz, H¹⁵), 7.17-7.25 (m, 3H, H^{ar}), 7.30-7.40 (m, 5H, H^{ar}), 7.46-7.50 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 9.43 (C7), 21.09 (C1), 23.66 (C4), 24.78 (C1), 29.69 (C5), 42.20 (C16), 48.95 (C3), 50.39 (C2), 52.04 (C6), 88.47 (C9), 95.66 (C8), 126.16 (CH), 126.75 (CH), 127.21 (CH), 127.45 (CH), 128.45 (CH), 128.89 (CH), 139.11 (C10 or C17), 141.94 (C10 or C17), 152.57 (C15).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.32.

[α]_D²¹ = -7.96 ° (c = 0.0226 g·mL⁻¹ in DCM).

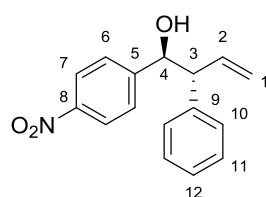
HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₅H₂₉BO₂ [M+Na]⁺ m/z 395.2158, found m/z 395.2167.

Preparation of enantioenriched homoallylic alcohol

General procedure for the isomerisation/allylboration sequence: To a solution of [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (0.03 eq) in anhydrous THF under inert atmosphere was injected bubbling H₂ to obtain a colourless solution. Excess H₂ was removed by argon and the desired vinylboronate (1.00 eq) diluted in the minimum amount of dry THF was added dropwise. The resulting mixture was allowed to stir 2 h at room temperature. After this time, all volatils were removed under vacuum. Crude was then filtrated through silica gel to remove catalyst residue by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent. To a dry schlenk under inert atmosphere at 0 °C previsously charged with (S)-TRIP-PA (0.05 eq) and the desired aldehyde (1.00 eq) in anhydrous toluene was added dropwise the desired allylboronate. Resulting mixture was allowed to stir 24 h at 0 °C. Water was then added and the mixture was extracted with Et₂O. Organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired homoallylic alcohol (the homoallylic alcohol was often isolated as a mixture with excess aldehyde, in these cases, the optical rotation was not measured).

General procedure for the esterification with Mosher ester: To a solution of the homoallylic alocohol (1.00 eq) in anhydrous DCM were successively added DMAP (1.70 eq) and (R)-Mosher ester (1.30 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After this time, Et₂O was added and the mixture was washed with a saturated solution of NaHCO₃ followed by a 1 M solution of KHSO₄ and finally washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. E.r. were determined on the crude. Crude product was purified by column chromatography by using appropriate eluent when aldehyde was still present.

(1S,2R)-1-(4-nitrophenyl)-2-phenylbut-3-en-1-ol (62ab)



$C_{16}H_{15}NO_3$
MW = 269.30 g·mol⁻¹
Yield: 45 %

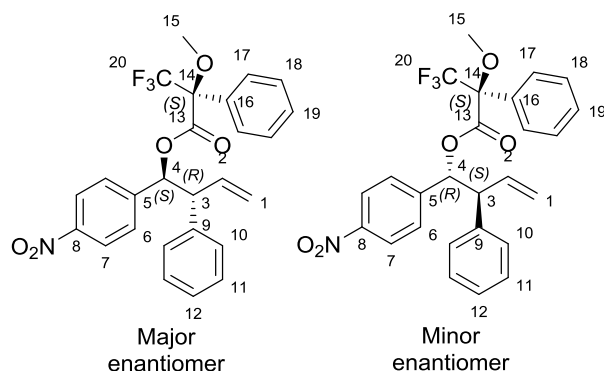
By using general procedure: **60a** (70.00 mg, 0.28 mmol, 1.00 eq), [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (7.30 mg, 86.00 μmol, 0.03 eq), THF (3.0 mL). Then, (S)-TRIP-PA (8.90 mg, 11.90 μmol, 0.05 eq), *p*-nitrobenzaldehyde (43.00 mg, 0.28 mmol, 1.00 eq) and toluene (3.6 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the

eluent to afford **62ab** with excess aldehyde.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.31 (s, 3H, H^{13}), 2.51 (bs, 1H, OH), 3.44-3.48 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, H^3), 4.92 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, H^4), 5.24-5.33 (m, 2H, H^1), 6.22 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.7 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, H^2), 6.94 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.8 Hz, H^{10}), 7.06 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.8 Hz, H^{11}), 7.30 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, H^6), 8.07 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.00 (C13), 59.10 (C3), 76.38 (C4), 119.26 (C1), 123.07 (C7), 127.50 (C10), 127.97 (C6), 129.41 (C11), 136.43 (C12), 136.83 (C9), 137.02 (C2), 147.18 (C5 or C8), 149.25 (C5 or C8).

(S)-((1S,2R)-1-(4-nitrophenyl)-2-phenylbut-3-enyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (91ab)



$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_5$
MW = 485.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: quant

By using general procedure: **62ab** (22.00 mg, 81.70 μmol , 1.00 eq), DMAP (17.00 mg, 0.14 mmol, 1.70 eq) and (R)-Mosher ester (20.00 μL , 0.10 mmol, 1.30 eq) in anhydrous DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **91ab** as a colourless oil (39.00 mg, quant).

Major:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.44 (s, 3H, H^{15}), 3.77 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, H^3), 5.07 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, H^1), 5.12 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, H^1), 6.08 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, H^2), 6.29 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, H^4), 6.99-7.01 (m, 2H, H^{ar}), 7.15-7.24 (m, 3H, H^{ar}), 7.29-7.31 (m, 1H, H^{ar}), 7.32-7.39 (m, 3H, H^{ar}), 7.42-7.44 (m, 3H, H^{ar}), 8.08 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.8 Hz, H^7).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.47 (C15), 55.89 (C3), 79.51 (C4), 84.36 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.9 Hz, C14), 118.92 (C1), 123.35 (CH), 125.19 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 267.8 Hz, C20), 127.40 (C), 127.46 (CH), 128.22 (CH), 128.29 (CH), 128.41 (CH), 128.75 (CH), 129.73 (CH), 131.73 (C), 135.45 (C2), 138.20 (C), 144.66 (C), 147.66 (C), 165.78 (C).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -70.86.

Minor:

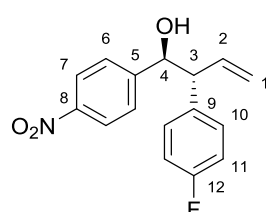
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.52 (s, 3H, H^{15}), 3.78 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, H^3), 5.17 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, H^1), 5.25 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, H^1), 6.17-6.25 (m, 2H, H^2 , H^4), 7.05-7.07 (m, 2H, H^{ar}), 7.15-7.24 (m, 3H, H^{ar}), 7.29-7.31 (m, 1H, H^{ar}), 7.32-7.39 (m, 3H, H^{ar}), 7.42-7.44 (m, 3H, H^{ar}), 8.01 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.8 Hz, H^7).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.47 (C15), 55.58 (C3), 80.07 (C4), 84.36 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.9 Hz, C14), 119.08 (C1), 123.22 (CH), 125.19 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 267.8 Hz, C20), 127.26 (CH), 127.40 (C), 127.97 (CH), 128.29 (CH), 128.34 (CH), 128.41 (CH), 128.83 (CH), 129.70 (CH), 131.73 (C), 135.68 (C2), 138.42 (C), 144.73 (C), 147.66 (C), 165.51 (C).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -71.02.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -38.46° (c = 0.0052 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ in DCM).

(1S,2R)-2-(4-fluorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol (62ia)



$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$
MW = 287.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow powder
Mp = 92-94 °C
Yield: 33 %

By using general procedure: **60i** (70.00 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (6.77 mg, 80.00 μmol , 0.03 eq), THF (3.0 mL). Then, (S)-TRIP-PA (10.00 mg, 13.30 μmol , 0.05 eq), *p*-nitrobenzaldehyde (40.00 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq) and toluene (3.4 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, 80:20 as the eluent to afford **62ia** as a pale yellow powder (25.00

mg, 33 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.53 (bs, 1H, OH), 3.47-3.52 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, H^3), 4.91 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, H^4), 5.26 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.9 Hz, H^1), 5.34 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.5 Hz, H^1), 6.20 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.91-7.05 (m, 4H, H^{ar}), 7.29 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.8 Hz, H^6), 8.01 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.8 Hz, H^7).

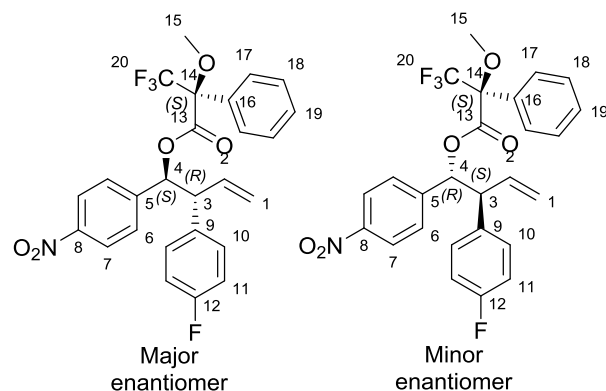
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 58.52 (C3), 76.44 (C4), 115.56 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.3 Hz, C11), 119.57 (C1), 123.17 (C7), 127.47 (C6), 129.65 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 7.8 Hz, C10), 135.32 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.3 Hz, C9), 136.60 (C2), 147.27 (C5 or C8), 149.01 (C or C8), 161.76 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 246.1 Hz, C12).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -115.12.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = + 25.00° (c = 0.0066 g·mL⁻¹ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 310.0855, found m/z 310.0856.

(S)-((1S,2R)-2-(4-fluorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-enyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (91ia)



$\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_5$
MW = 503.44 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: quant

By using general procedure: **62ia** (25.00 mg, 87.00 μmol , 1.00 eq), DMAP (18.00 mg, 0.14 mmol, 1.70 eq) and (*R*)-Mosher ester (21.00 μL , 0.11 mmol, 1.30 eq) in anhydrous DCM (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc as the eluent to afford **91ia** (43.00 mg, quant).

Major:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.44 (s, 3H, H¹⁵), 3.77 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, H³), 5.06 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.9 Hz, H¹), 5.14 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.9 Hz, H¹), 6.04 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, H²), 6.24 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.3 Hz, H⁴), 6.87-6.86 (m, 4H, H^{ar}), 7.28 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, H⁷), 7.33-7.46 (m, 5H, H^{ar}), 8.10 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, H⁶).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 53.89 (C3), 54.46 (C15), 78.38 (C4), 83.53 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.9 Hz, C14), 114.60 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.4 Hz, C11), 118.13 (C1), 120.31 (C), 122.12 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 288.7 Hz, C20), 122.40 (C7), 126.39 (CH), 127.17 (CH), 127.42 (C6), 128.82 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.0 Hz, C10), 130.64 (C), 132.93 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.3 Hz, C9), 143.36 (C2), 146.72 (C), 160.82 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 246.6 Hz, C1), 164.71 (C13).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -114.58 (F12), -70.79 (CF₃),

Minor:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.51 (s, 3H, H¹⁵), 3.79 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.6 Hz, H³), 5.16 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.9 Hz, H¹), 5.26 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.4 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.9 Hz, H¹), 6.16 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.0 Hz, H²), 6.18 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.6 Hz, H⁴), 6.87-6.86 (m, 4H, H^{ar}), 7.16 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, H⁷), 7.33-7.46 (m, 5H, H^{ar}), 8.04 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, H⁶).

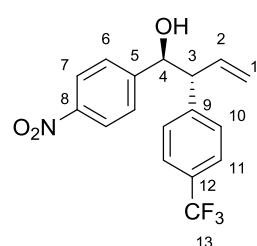
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 53.74 (C3), 54.83 (C15), 78.93 (C4), 83.53 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 27.9 Hz, C14), 114.69 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.3 Hz, C11), 118.27 (C1), 120.31 (C), 122.12 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 288.7 Hz, C20), 122.29 (C7), 126.22 (CH), 126.91 (CH), 127.34 (C6), 128.82 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.0 Hz, C10), 130.63 (C), 133.17 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.3 Hz, C9), 143.45 (C2), 146.61 (C), 160.83 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 246.6 Hz, C1), 164.72 (C13).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -114.50 (F12), -70.93 (CF₃),

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -26.51° (c = 0.0066 g·mL⁻¹ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 526.1253, found m/z 526.1256.

(1S,2R)-1-(4-nitrophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-en-1-ol (62jb)



$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$
MW = 337.29 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 25 %

By using general procedure: **60j** (80.00 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq), [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (6.50 mg, 76.80 μmol , 0.03 eq), THF (3.0 mL). Then, (*S*)-TRIP-PA (9.60 mg, 12.80 μmol , 0.05 eq), *p*-nitrobenzaldehyde (38.00 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq) in toluene (3.3 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **62jb** as a pale yellow oil (21.00 mg, 25 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.51 (bs, 1H, OH), 3.60 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^3), 5.00 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^4), 5.26 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^1), 5.36 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H^1), 6.23 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^2), 7.22 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^{10}), 7.34 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H^6), 7.53 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^{11}), 8.10 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H^7).

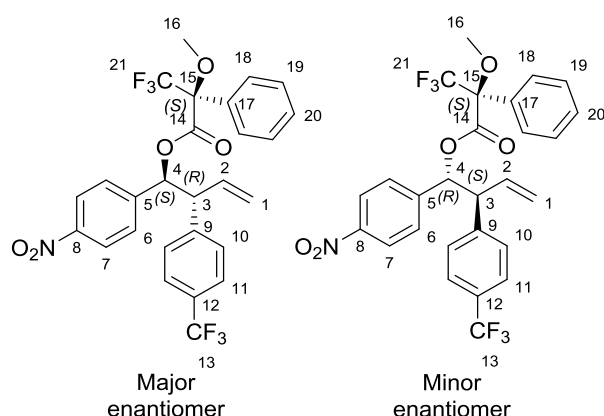
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 58.95 (C3), 76.19 (C4), 120.19 (C1), 123.31 (C7), 123.97 (d, $^1J_{\text{CF}} = 272.0$ Hz, C13), 125.60 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, C11), 127.43 (C6), 128.61 (C10), 129.47 (d, $^2J_{\text{CF}} = 32.8$ Hz, C12), 135.78 (C2), 143.87 (C9), 147.40 (C8), 148.72 (C5).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -62.53.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +16.25^\circ$ ($c = 0.004$ g·mL $^{-1}$ in DCM).

HRMS ESI (+), $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (95/5), calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 360.0823, found m/z 360.0824.

(S)-((1S,2R)-1-(4-nitrophenyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-3-enyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (91jb)



$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_5$
 MW = 553.45 g·mol $^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: quant

By using general procedure:
62jb (20.00 mg, 59.29 μmol , 1.00 eq), DMAP (12.00 mg, 0.10 mmol, 1.70 eq) and (*R*)-Mosher ester (15.00 μL , 0.07 mmol, 1.30 eq) in anhydrous DCM (2 mL). **91jb** was obtained as a crude without further purification.

Major:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.43 (s, 3H, H^{16}), 3.85 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^3), 5.07 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^1), 5.18 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H^1), 6.06 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 6.30 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^4), 7.13 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^{ar}), 7.20-7.21 (m, 1H, H^{ar}), 7.30-7.51 (m, 8H, H^{ar}), 8.12 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^7).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.45 (C16), 65.85 (C13), 79.06 (C4), 84.66 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ Hz, C15), 119.93 (C1), 123.22 (q, $^1J_{\text{CF}} = 287.9$ Hz, C21), 123.45 (C7), 123.84 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.2$ Hz, C13), 125.65 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, C11), 127.36 (CH), 128.16 (CH), 128.47 (CH), 128.69 (CH), 129.83 (CH), 131.58 (C), 134.30 (C2), 142.38 (C9), 144.02 (C5), 147.87 (C8), 165.69 (C14).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -70.75 (CF_3^{21}), -62.63 (CF_3^{13}).

Minor:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.48 (s, 3H, H^{16}), 3.86 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^3), 5.16 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^1), 5.29 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H^1), 6.18 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 6.24 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^4), 7.30-7.51 (m, 11H, H^{ar}), 8.07 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^7).

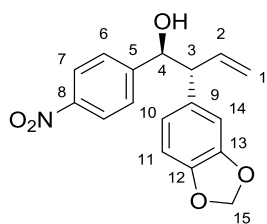
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.34 (C16), 67.07 (C13), 79.66 (C4), 84.66 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27.9$ Hz, C15), 120.08 (C1), 123.22 (q, $^1J_{\text{CF}} = 287.9$ Hz, C21), 123.45 (C7), 123.84 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.2$ Hz, C13), 125.65 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, C11), 127.22 (CH), 127.90 (CH), 128.40 (CH), 128.63 (CH), 129.58 (CH), 131.49 (C), 134.51 (C2), 142.65 (C9), 144.12 (C5), 147.77 (C8), 165.73 (C14).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -70.85 (CF_3^{21}), -62.61 (CF_3^{13}).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -17.5^\circ$ ($c = 0.006$ g·mL $^{-1}$ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 576.1221, found m/z 576.1220.

(1*S*,2*R*)-2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol (62ea)



$C_{17}H_{15}NO_5$
MW = 313.30 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 52 %

By using general procedure: **60e** (70.00 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq), [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (6.16 mg, 72.90 μmol, 0.03 eq), THF (3.0 mL). Then, (*S*)-TRIP-PA (9.10 mg, 12.10 μmol, 0.05 eq), *p*-nitrobenzaldehyde (36.00 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq) and toluene (3.3 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 85:15 as the eluent to afford **62ea** as a pale yellow oil (40.00 mg, 52 %).

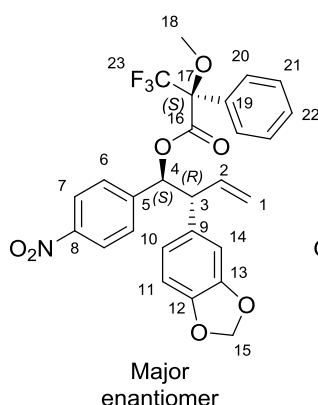
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.51 (bs, 1H, OH), 3.42 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H³), 4.89 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H⁴), 5.25 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.3 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 5.31 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.3 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 5.93 (dd, 2H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ²J_{HH} = 4.2 Hz, H¹⁵), 6.17 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.47 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹⁰), 6.60 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹⁴), 6.67 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, H¹¹), 7.33 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H⁶), 8.09 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 58.98 (C3), 76.38 (C4), 101.07 (C15), 108.30 (C11 or C14), 108.44 (C11 or C14), 119.27 (C1), 121.33 (C10), 123.15 (C7), 127.47 (C6), 133.33 (C9), 136.87 (C2), 146.54 (C), 147.22 (C), 147.84 (C), 149.19 (C).

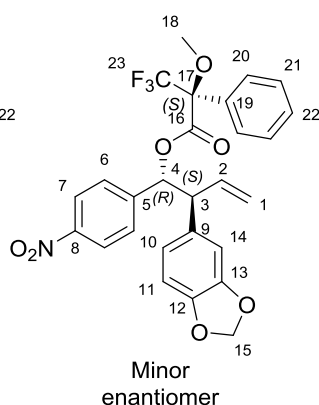
[α]_D²⁰ = +26.25° (c = 0.008 g·mL⁻¹ in DCM).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₁₅NO₅ [M+Na]⁺ m/z 336.0847, found m/z 336.0847.

(*S*)-((1*S*,2*R*)-2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-yl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (91a)



Major enantiomer



Minor enantiomer

$C_{27}H_{22}F_3NO_7$
MW = 529.46 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: quant

By using general procedure: **62ea** (40.00 mg, 1.27 mmol, 1.00 eq), DMAP (26.00 mg, 2.15 mmol, 1.70 eq) and (*R*)-Mosher ester (31.00 μL; 0.16 mmol, 1.30 eq) in anhydrous DCM (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc as the eluent to afford **91ea** (67.00 mg, quantitative yield).

Major:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.44 (s, 3H, H¹⁶), 3.69 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H³), 5.04 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 0.9 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 5.10 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 0.9 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 5.91 (dd, 2H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ²J_{HH} = 6.1 Hz, H¹⁵), 6.00 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.21 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁴), 6.42 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹⁰), 6.52 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹⁴), 6.62 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, H¹¹), 7.32 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁶), 7.34-7.44 (m, 5H, H^{ar}), 8.11 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁷).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 54.37 (C3), 54.43 (C18), 78.43 (C4), 83.55 (q, ²J_{CF} = 28.1 Hz, C17), 100.08 (C15), 107.38 (C11 or C14), 107.43 (C11 or C14), 117.67 (C1), 120.57 (CH), 122.24 (q, ¹J_{CF} = 288.8 Hz, C23), 122.39 (C7), 126.40 (C), 127.25 (CH), 127.38 (C6), 128.70 (CH), 130.88 (C), 134.55 (C2), 143.62 (C), 145.69 (C), 146.68 (C), 146.84 (C), 164.74 (C16).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -70.83.

Minor:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.52 (s, 3H, H¹⁶), 3.70 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H³), 5.15 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 0.9 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 5.23 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 0.9 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 5.93 (dd, 2H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ²J_{HH} = 6.1 Hz, H¹⁵), 6.13 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.15 (d, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁴), 6.47 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹⁰), 6.57 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹⁴), 6.65 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, H¹¹), 7.18 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁶), 7.34-7.44 (m, 5H, H^{ar}), 8.04 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁷).

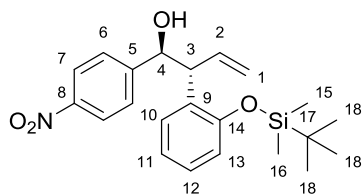
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 54.19 (C3), 54.89 (C18), 78.98 (C4), 83.55 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 28.1 Hz, C17), 100.11 (C15), 107.35 (C11 or C14), 107.47 (C11 or C14), 117.79 (C1), 120.48 (CH), 122.24 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 288.8 Hz, C23), 122.25 (C7), 126.22 (C), 127.00 (CH), 127.30 (C6), 130.68 (C), 131.07 (CH), 134.85 (C2), 143.66 (C), 145.73 (C), 146.57 (C), 146.90 (C), 164.77 (C16).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -70.98.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -23.25° (c = 0.0086 g·mL⁻¹ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 552.1246, found m/z 552.1245.

(1S,2R)-2-(2-(tert-butyl dimethylsilyloxy)phenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol (62qb)



$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Si}$
MW = 399.55 g·mol⁻¹
Yield: 35 %

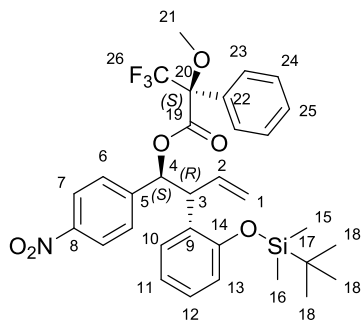
By using general procedure: **60q** (80.00 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq), $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (5.40 mg, 64.10 μmol , 0.03 eq) in dry THF (3.0 mL). Then, (S)-TRIP-PA (8.00 mg, 10.60 μmol , 0.05 eq), *p*-nitrobenzaldehyde (32.00 mg, 0.21 mmol, 1.00 eq) in toluene (3.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **62qb** with the excess aldehyde.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.16 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 0.21 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 1.00 (s, 9H, H^{18}), 2.71 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 1.9 Hz, OH), 4.06-4.11 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.2 Hz, H^3), 4.98 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 1.9 Hz, H^4), 5.19-5.30 (m, 2H, H^1), 6.02 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.71 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, H^{13}), 6.89-6.95 (m, 1H, H^{ar}), 7.06-7.11 (m, 1H, H^{ar}), 7.17 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.7 Hz, H^{10}), 7.31 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.9 Hz, H^6), 8.04 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.8 Hz, H^7).

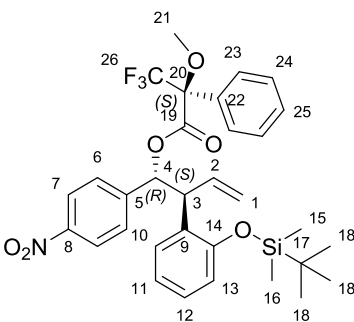
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.15 (C15 or C16), -4.08 (C15 or C16), 18.30 (C17), 25.59 (C18), 51.36 (C3), 75.53 (C4), 118.72 (C13), 119.19 (C1), 121.22 (C11), 122.84 (C7), 127.43 (C6), 127.83 (C12), 129.05 (C10), 129.94 (C9), 136.76 (C2), 147.04 (C5), 149.38 (C8), 152.89 (C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 422.1763, found m/z 422.1760.

(S)-((1S,2R)-2-(2-(tert-butyl dimethylsilyloxy)phenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-enyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (91qb)



Major enantiomer



Minor enantiomer

$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Si}$
MW = 615.71 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: quant

By using general procedure: **62qb** (42.00 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq), DMAP (21.00 mg, 0.17 mmol, 1.70 eq) and (R)-Mosher ester (25.00 μL , 0.13 mmol, 1.30 eq) in anhydrous DCM. Crude was purified by column chromatography by using

Cyclohexane/EtOAc as the eluent to afford **91qb** as a colourless oil (52.00 mg, quant).

Major:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.22 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 0.24 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 1.05 (s, 9H, H^{18}), 3.44 (s, 3H, H^{21}), 4.26 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, H^3), 4.99 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, H^1), 5.07 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, H^1), 6.12 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.39 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.8 Hz, H^4), 6.69 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^{13}), 6.83-6.86 (m, 1H, H^{11}), 7.05 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.7 Hz, H^{12}), 7.12-7.14 (m, 1H, H^{10}), 7.33-7.44 (m, 7H, H^6 , H^{ar}), 8.06 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.04 (C15 or C16), -3.98 (C15 or C16), 18.37 (C17), 25.95 (C18), 55.41 (C3 & C21), 78.83 (C4), 84.64 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 28.1 Hz, C20), 118.61 (CH), 118.66 (CH), 121.28 (CH), 123.16 (CH), 123.31 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 288.5 Hz, C26), 127.51 (CH), 128.05 (CH), 128.13 (C), 128.37 (CH), 128.79 (C), 129.66 (CH), 131.80 (C), 135.40 (C2), 145.14 (C), 147.53 (C), 152.83 (C), 165.73 (C19).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -70.97.

Minor:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.23 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 0.25 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 1.04 (s, 9H, H^{18}), 3.49 (s, 3H, H^{21}), 4.26 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, H^3), 5.10 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, H^1), 5.20 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 0.5 Hz, H^1), 6.24 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.30 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, H^4), 6.72 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^{13}), 6.84-6.88 (m, 1H, H^{11}), 7.07 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.4 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.7 Hz, H^{12}), 7.14-7.16 (m, 1H, H^{10}), 7.23 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, H^6), 7.33-7.44 (m, 5H, H^{ar}), 8.01 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.7 Hz, H^7).

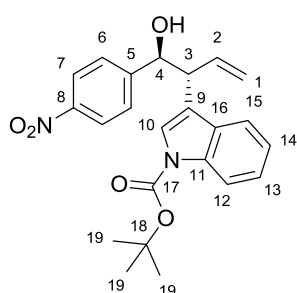
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.04 (C15 or C16), -3.96 (C15 or C16), 18.40 (C17), 25.95 (C18), 55.78 (C3 & C21), 79.36 (C4), 84.64 (q, $^2J_{\text{CF}}$ = 28.1 Hz, C20), 118.69 (CH), 118.84 (CH), 121.31 (CH), 123.03 (CH), 123.31 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 288.5 Hz, C26), 127.37 (CH), 127.81 (CH), 128.16 (C), 128.32 (CH), 128.97 (C), 129.39 (CH), 131.83 (C), 135.54 (C2), 145.25 (C), 147.44 (C), 152.83 (C), 165.83 (C19).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -71.04.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -52.50° (c = 0.006 g·mL $^{-1}$ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 638.2161, found m/z 638.2155.

***tert*-butyl 3-((1*S*,2*R*)-1-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**62sb**)**



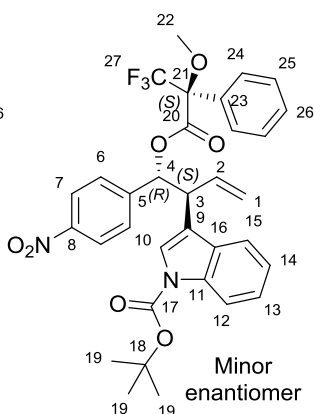
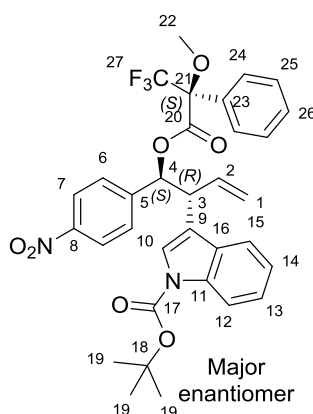
$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$
MW = 408.44 g·mol $^{-1}$
Colourless oil

By using general procedure: **60s** (60.00 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq), [(Ir(cod)(PPh $_2$ Me) $_2$)(PF $_6$)] (3.95 mg, 4.68 μ mol, 0.03 eq) in dry THF (3.0 mL). Then, S-TRIP-PA (5.90 mg, 7.80 μ mol, 0.05 eq), *p*-nitrobenzaldehyde (23.00 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq) and toluene (2.1 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **62sb** with excess aldehyde.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.68 (s, 9H, H^{19}), 2.52 (bs, 1H, OH), 3.85 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, H^3), 5.14-5.21 (m, 2H, H^1 , H^4), 5.27 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, H^1), 6.20 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 16.9 Hz, H^2), 7.17-7.22 (m, 1H, H^{ar}), 7.27-7.28 (m, 1H, H^{ar}), 7.29-7.34 (m, 1H, H^{ar}), 7.42 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.8 Hz, H^{ar}), 7.46-7.49 (m, 3H, H^{ar} , H^6), 8.11-8.13 (m, 2H, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 28.19 (C19), 49.79 (C3), 74.87 (C4), 84.03 (C18), 115.49 (C9), 118.96 (CH), 119.20 (CH), 119.56 (C1), 122.56 (CH), 123.26 (C7), 123.64 (CH), 124.73 (CH), 127.22 (C6), 129.22 (C11 or C16), 134.96 (C2), 135.40 (C11 or C16), 147.25 (C5 or C8), 149.45 (C5 or C8), 151.15 (C17).

***tert*-butyl 3-((1*S*,2*R*)-1-(4-nitrophenyl)-1-((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyloxy)but-3-en-2-yl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**91sb**)**



$\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$
MW = 624.60 g·mol $^{-1}$
Colourless oil
Yield: quant

By using general procedure: **62sb** (45.00 mg, 0.11 mmol, 1.00 eq), DMAP (20.00 mg, 0.16 mmol, 1.7 eq), (*R*)-Mosher ester (25.00 μ L, 0.13 mmol, 1.30 eq) in anhydrous DCM (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **91sb** as a colourless oil (58.00 mg,

quantitative yield).

Major:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.67 (s, 9H, H^{19}), 3.43 (s, 3H, H^{22}), 4.03 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H^3), 5.06 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^1), 5.13 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, H^1), 6.10 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.47 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H^4), 7.20–7.46 (m, 11H, H^{ar}), 8.09 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 28.16 (C19), 47.26 (C3), 55.40 (C22), 78.25 (C4), 84.06 (C18), 84.64 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ Hz, C21), 115.50 (C12), 117.59 (C9), 118.89 (CH), 119.18 (C1), 122.66 (C10), 123.16 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz, C27), 123.50 (C7), 123.88 (C), 124.77 (CH), 127.45 (CH), 128.00 (CH), 128.41 (C6), 129.77 (CH), 131.62 (C), 133.98 (C2), 144.81 (C5), 147.77 (C8), 149.38 (C17).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = –70.79.

Minor:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.64 (s, 9H, H^{19}), 3.50 (s, 3H, H^{22}), 4.04 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H^3), 5.14 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^1), 5.24 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, H^1), 6.23 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.39 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H^4), 7.20–7.46 (m, 11H, H^{ar}), 8.06 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^7).

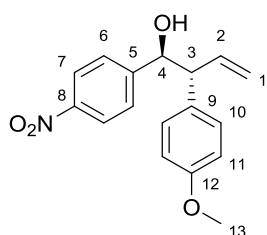
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 28.13 (C19), 47.15 (C3), 55.40 (C22), 78.26 (C4), 84.06 (C18), 84.64 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ Hz, C21), 115.54 (C12), 117.84 (C9), 118.79 (CH), 119.37 (C1), 122.74 (C10), 123.16 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz, C27), 123.39 (C7), 123.96 (C), 124.87 (CH), 127.26 (CH), 127.72 (CH), 128.31 (C6), 128.77 (CH), 131.69 (C), 134.07 (C2), 144.81 (C5), 147.77 (C8), 149.38 (C17).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = –71.05.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.01^\circ$ ($c = 0.0033$ g·mL $^{-1}$ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 647.1981, found m/z 647.1982.

(1S,2R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol (62cb)



$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$
MW = 299.32 g·mol $^{-1}$
Pale yellow solid
Mp = 62–64 °C
Yield: 43 %

By using general procedure: **60c** (70.00 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (6.77 mg, 80.10 μmol , 0.03 eq) in dry THF (3.0 mL). Then (*S*)-TRIP-PA (10.00 mg, 13.30 μmol , 0.05 eq), *p*-nitrobenzaldehyde (40.00 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq) in dry toluene (3.4 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, 80:20 as the eluent to **62cb** as a pale yellow solid (33.00 mg, 43 %).

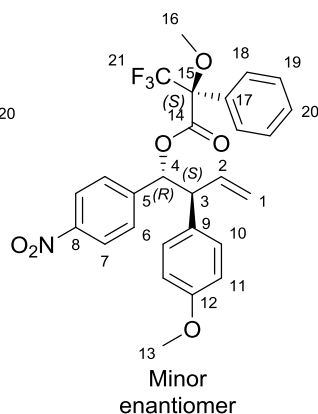
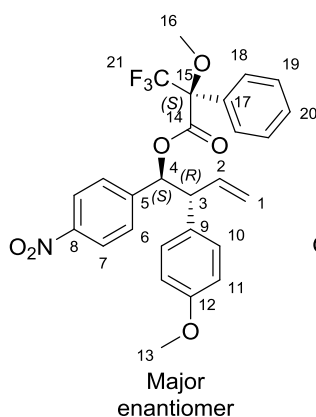
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.62 (bs, 1H, OH), 3.45 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H^3), 3.77 (s, 3H, H^{13}), 4.90 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, H^4), 5.25 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^1), 5.30 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, H^1), 6.21 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 6.78 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^{11}), 6.96 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^{10}), 7.29 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^6), 8.06 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.22 (C13), 58.53 (C3), 76.48 (C4), 114.08 (C11), 119.03 (C1), 123.07 (C7), 127.51 (C6), 129.14 (C10), 131.54 (C9), 137.14 (C2), 147.14 (C5), 149.44 (C8), 158.57 (C12).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32.57^\circ$ (0.0066 g·mL $^{-1}$ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 322.1055, found m/z 322.1055.

(*S*)-((1S,2R)-2-(4-methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-enyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (91cb)



$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_6$
MW = 515.48 g·mol $^{-1}$
Colourless oil
Yield: quant

By using general procedure: **62cb** (33.00 mg, 0.11 mmol, 1.00 eq), DMAP (23.00 mg, 0.18 mmol, 1.70 eq) and (*R*)-Mosher ester (27.00 μL , 0.14 mmol, 1.30 eq) in anhydrous DCM (2 mL). **91cb** was obtained as a crude (56.50 mg, quantitative yield).

Major:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.44 (s, 3H, H^{16}), 3.65 (s, 3H, H^{13}), 3.61 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^3), 4.94 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^1), 5.00 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H^1), 5.94 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 6.62 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^{11}), 6.79 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^{10}), 7.05 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^7), 7.18 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^7), 7.21-7.35 (m, 5H, H^{ar}), 7.98 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^6).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 52.39 (C3), 54.14 (C13), 54.86 (C16), 78.61 (C4), 83.58 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ Hz, C15), 113.08 (C11), 117.49 (C1), 120.83 (C), 122.26 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz, C21), 122.31 (C7), 123.70 (C), 126.45 (CH), 127.24 (CH), 127.37 (CH), 128.30 (CH), 128.69 (CH), 129.08 (C), 130.75 (C), 134.75 (C2), 143.77 (C), 146.64 (C), 157.70 (C), 164.77 (C14).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -70.86.

Minor:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.41 (s, 3H, H^{16}), 3.66 (s, 3H, H^{13}), 3.61 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^3), 5.04 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^1), 5.13 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, H^1), 6.06 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.07 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^4), 6.65 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^{11}), 6.85 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^{10}), 7.05 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^7), 7.21-7.35 (m, 5H, H^{ar}), 7.92 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^6).

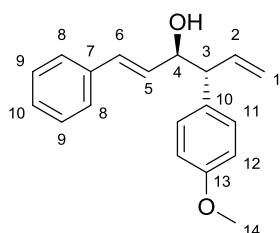
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 53.76 (C3), 53.93 (C13), 54.45 (C16), 79.14 (C4), 83.58 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ Hz, C15), 113.15 (C11), 117.63 (C1), 117.96 (C), 122.19 (C7), 122.26 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz, C21), 124.50 (C), 126.26 (CH), 126.98 (CH), 127.29 (CH), 128.22 (CH), 128.69 (CH), 129.30 (C), 130.75 (C), 134.99 (C2), 143.85 (C), 146.53 (C), 157.74 (C), 164.77 (C14).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -71.01.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.57^\circ$ ($c = 0.0066$ g·mL $^{-1}$ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 538.1453, found m/z 538.1450.

(3R,4R,E)-4-(4-methoxyphenyl)-1-phenylhexa-1,5-dien-3-ol (62cc)



$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$
MW = 280.36 g·mol $^{-1}$
Yield: 44 %

aldehyde (32.00 mg, 44 %).

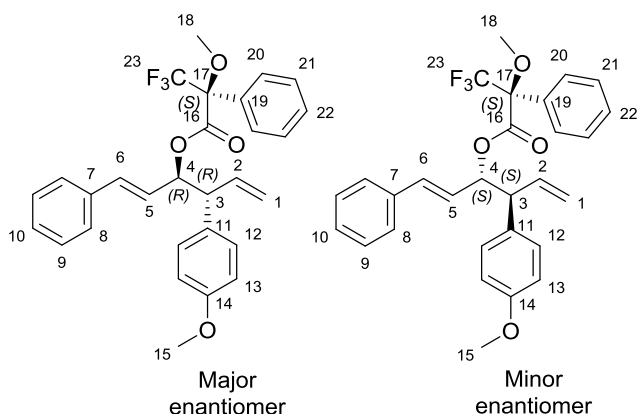
By using general procedure: **60c** (70.00 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (6.77 mg, 80.10 μmol , 0.03 eq) in dry THF (3.0 mL). Then, (S)-TRIP-PA (9.60 mg, 12.70 μmol , 0.05 eq), cinnamaldehyde (32.00 μL , 0.25 mmol, 1.00 eq) in dry toluene (3.4 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, 80:20 as the eluent to afford **62cc** and the excess

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.85 (bs, 1H, OH), 3.44 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, H^3), 3.81 (s, 3H, H^{14}), 4.49 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H^4), 5.24 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.5$ Hz, H^1), 5.27 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, H^1), 6.09-6.26 (m, 2H, H^2 , H^5), 6.56 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H^6), 6.88 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^{12}), 7.19 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^{11}), 7.21-7.31 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.24 (C14), 56.64 (C3), 75.10 (C4), 114.04 (C12), 117.87 (C1), 126.47 (C8), 127.53 (C5 or C10), 128.49 (C9 or C12), 129.37 (C5 or C10), 129.88 (C9 or C12), 131.01 (C6), 132.54 (C7 or C10), 136.86 (C7 or C10), 138.10 (C2), 158.45 (C13).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 303.1361, found m/z 303.1358.

(S)-((3*R*,4*R*,*E*)-4-(4-methoxyphenyl)-1-phenylhexa-1,5-dien-3-yl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (91cc)



$C_{29}H_{27}F_3O_4$
MW = 496.52 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: quant

By using general procedure: 62cc (26.00 mg, 92.70 μmol, 1.00 eq), DMAP (18.00 mg, 0.14 mmol, 1.70 eq) and (*R*)-Mosher ester (20.00 μL, 0.10 mmol, 1.10 eq) in anhydrous DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **91cc** (40.00 mg, quant).

Major:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.53 (s, 3H, H¹⁸), 3.64 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H³), 3.79 (s, 3H, H¹⁵), 5.09-5.15 (m, 2H, H¹), 5.93 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H⁴), 6.06 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, H²), 6.09 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 16.0 Hz, H⁵), 6.66 (d, 1H, ³J_{HH} = 16.0 Hz, H⁶), 6.80 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H¹³), 7.07 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H¹²), 7.23-7.44 (m, 8H, H^{ar}), 7.52 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 53.53 (C3), 55.19 (C15), 55.55 (C18), 79.57 (C4), 83.60 (q, ²J_{CF} = 28.0 Hz, C17), 113.99 (C13), 117.95 (C1), 123.39 (q, ¹J_{CF} = 288.9 Hz, C23), 124.75 (C5), 126.72 (CH), 127.46 (CH), 128.26 (CH), 128.30 (CH), 128.60 (CH), 129.30 (CH), 129.47 (CH), 131.41 (C11), 132.40 (C), 135.29 (C6), 135.99 (C), 136.48 (C2), 158.51 (C14), 165.85 (C16).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -71.15.

Minor:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.53 (s, 3H, H¹⁸), 3.70 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H³), 3.81 (s, 3H, H¹⁵), 5.21 (d, 1H, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H¹), 5.21 (d, 1H, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H¹), 5.25 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.3 Hz, H¹), 5.92-5.95 (m, 1H, H⁵), 5.98 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H⁴), 6.15 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.56 (d, 1H, ³J_{HH} = 15.3 Hz, H⁶), 6.86 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H¹³), 7.17 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H¹²), 7.23-7.44 (m, 10H, H^{ar}).

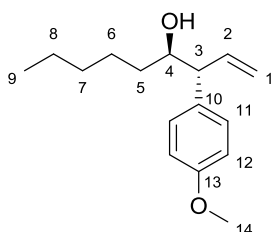
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 53.44 (C3), 55.23 (C15), 55.78 (C18), 79.74 (C4), 83.60 (q, ²J_{CF} = 28.0 Hz, C17), 114.10 (C13), 118.07 (C1), 123.39 (q, ¹J_{CF} = 288.9 Hz, C23), 124.80 (C5), 126.69 (CH), 127.51 (CH), 128.15 (CH), 128.28 (CH), 128.53 (CH), 129.35 (CH), 129.47 (CH), 131.64 (C11), 133.77 (C), 134.66 (C6), 136.01 (C), 136.79 (C2), 158.58 (C14), 165.96 (C16).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -71.18.

[α]_D²⁰ = -31.25° (0.008 g·mL⁻¹ in DCM).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₉H₂₇F₃O₄ [M+Na]⁺ m/z 519.1759, found m/z 519.1752.

(3*R*,4*R*)-3-(4-methoxyphenyl)non-1-en-4-ol (62cd)



$C_{16}H_{24}O_2$
MW = 248.36 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 44 %

By using general procedure: **60c** (70.00 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq), [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (6.50 mg, 76.50 μmol, 0.03 eq) in dry THF (3.0 mL). Then, (*S*)-TRIP-PA (9.60 mg, 12.70 μmol, 0.05 eq), capronaldehyde (30.00 μL, 0.26 mmol, 1.00 eq) in dry toluene (3.4 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, as the eluent to afford **62cc** as a colourless oil (28.00 mg, 44 %).

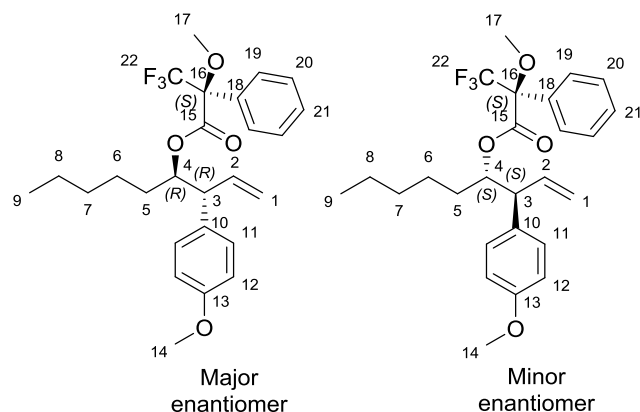
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, 3H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, H⁹), 1.26-1.48 (m, 8H, H⁵⁻⁸), 1.74 (bs, 1H, OH), 3.22 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H³), 3.77 (dt, 1H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H⁴), 3.81 (s, 3H, H¹⁴), 5.20 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.6 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, H¹), 5.22 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.6 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, H¹), 6.11 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.88 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H¹²), 7.14 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H¹¹).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.03 (C9), 22.61 (C8), 25.42 (C7), 31.80 (C6), 34.33 (C5), 55.25 (C14), 56.47 (C3), 74.07 (C4), 114.09 (C12), 117.49 (C1), 128.91 (C11), 133.77 (C10), 138.63 (C2), 158.28 (C13).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25.00^\circ$ ($c = 0.0056 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 271.1674, found m/z 271.1672.

(S)-((3R,4R)-3-(4-methoxyphenyl)non-1-en-4-yl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (91cd)



$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_4$
 MW = 464.52 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: quant

By using general procedure: **62cd** (28.00 mg, 0.11 mmol, 1.00 eq), DMAP (23.00 mg, 0.19 mmol, 1.70 eq) and (*R*)-Mosher ester (28.00 μL , 0.14 mmol, 1.30 eq) in dry DCM. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **91cd** as a colourless oil (50.00 mg, quant).

Major:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0 \text{ Hz}$, H^9), 1.19-1.34 (m, 6H, H^{6-8}), 1.55-1.60 (m, 2H, H^5), 3.51 (s, 3H, H^{17}), 3.49 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.0 \text{ Hz}$, H^3), 3.81 (s, 3H, H^{14}), 5.04-5.07 (m, 2H, H^1), 5.43-5.47 (m, 1H, H^4), 5.99 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 17.2 \text{ Hz}$, H^2), 6.81 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7 \text{ Hz}$, H^{12}), 7.07 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7 \text{ Hz}$, H^{11}), 7.35-7.44 (m, 3H, H^{ar}), 7.52 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Hz}$, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.89 (C9), 22.40 (C8), 24.61 (C7), 31.47 (C6), 32.19 (C5), 52.71 (C3), 55.22 (C14), 55.40 (C17), 79.34 (C4), 84.30 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.0 \text{ Hz}$, C16), 114.06 (C12), 117.58 (C1), 123.38 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.5 \text{ Hz}$, C22), 127.55 (CH), 128.24 (CH), 128.92 (CH), 129.43 (CH), 132.19 (C), 132.52 (C), 136.93 (C2), 158.40 (C13), 166.20 (C15).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -71.17.

Minor:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.84 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0 \text{ Hz}$, H^9), 1.19-1.34 (m, 6H, H^{6-8}), 1.50-1.54 (m, 2H, H^5), 3.52 (s, 3H, H^{17}), 3.55 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.5 \text{ Hz}$, H^3), 3.82 (s, 3H, H^{14}), 5.12-5.18 (m, 2H, H^1), 5.46-5.49 (m, 1H, H^4), 6.06 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 17.0 \text{ Hz}$, H^2), 6.87 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7 \text{ Hz}$, H^{12}), 7.14 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7 \text{ Hz}$, H^{11}), 7.35-7.44 (m, 5H, H^{ar}).

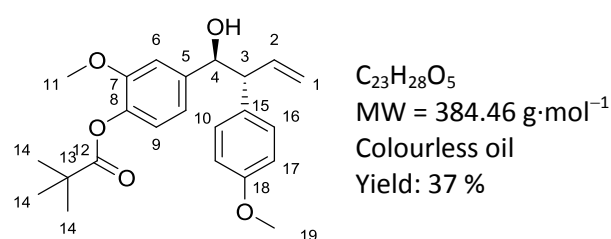
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.88 (C9), 22.36 (C8), 24.28 (C7), 31.44 (C6), 32.02 (C5), 52.63 (C3), 55.25 (C14), 55.50 (C17), 79.55 (C4), 84.30 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.0 \text{ Hz}$, C16), 114.16 (C12), 117.69 (C1), 123.38 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.5 \text{ Hz}$, C22), 127.55 (CH), 128.21 (CH), 128.92 (CH), 129.44 (CH), 132.19 (C), 132.69 (C), 137.30 (C2), 158.47 (C13), 166.41 (C15).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -71.12.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33.12^\circ$ ($c = 0.008 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 487.2072, found m/z 487.2065.

4-((1S,2R)-1-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)but-3-enyl)-2-methoxyphenyl pivalate (62ce)



$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5$
 MW = 384.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 37 %

afford **62ce** as a colourless oil (37.00 mg, 37 %).

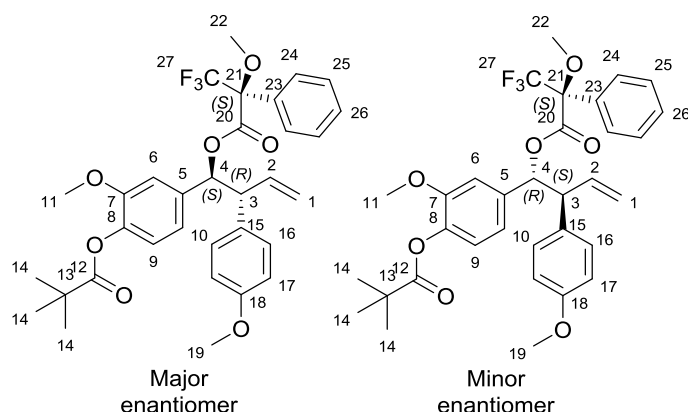
By using general procedure: **60c** (70.00 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq), $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (6.50 mg, 76.50 μmol , 0.03 eq) in dry THF (3.0 mL). Then, (*S*)-TRIP-PA (9.60 mg, 12.75 μmol , 0.05 eq), 4-formyl-2-methoxyphenyl pivalate (60.00 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq) in dry toluene (3.4 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (s, 9H, H^{14}), 2.38 (bs, 1H, OH), 3.49 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H^3), 3.70 (s, 3H, H^{11}), 3.77 (s, 3H, H^{19}), 4.80 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H^4), 5.23 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^1), 5.27 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H^1), 6.24 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H^2), 6.71-6.73 (m, 2H, H^6 , H^{10}), 6.79 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^{17}), 6.85 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, H^9), 6.99 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^{16}). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 27.21 (C14), 39.03 (C13), 55.22 (C19), 55.88 (C11), 58.31 (C3), 77.06 (C4), 110.94 (C6), 113.83 (C17), 118.12 (C1), 118.88 (C10), 122.00 (C9), 129.35 (C16), 132.56 (C15), 138.03 (C2), 139.33 (C8), 140.67 (C5), 150.69 (C7), 158.31 (C18), 176.66 (C12).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.16^\circ$ ($c = 0.0074$ g·mL $^{-1}$ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 407.1834, found m/z 407.1832.

(S)-((1S,2R)-1-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-2-(4-methoxyphenyl)but-3-enyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (91ce)



$\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_7$

MW = 600.62 g·mol $^{-1}$

Colourless oil

Yield: quant

By using general procedure: **62ce** (37.00 mg, 96.20 μmol , 1.00 eq), DMAP (20.00 mg, 0.16 mmol, 1.70 eq) and (*R*)-Mosher ester (24.00 μL , 0.12 mmol, 1.30 eq) in anhydrous DCM. **91ce** was obtained as a colourless oil (57.00 mg, quantitative yield.).

Major:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (s, 9H, H^{14}), 3.45 (s, 3H, H^{22}), 3.66 (s, 3H, H^{11}), 3.76 (s, 3H, H^{19}), 3.74-3.77 (m, 1H, H^3), 5.06 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^1), 5.07 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, H^1), 6.06 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.21 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^4), 6.71 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H^6), 6.74 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^{17}), 6.78 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H^{10}), 6.89 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^9), 6.93 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^{16}), 7.31-7.41 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.18 (C14), 39.06 (C13), 54.94 (CH_3), 55.17 (CH_3), 55.49 (CH_3), 55.84 (CH_3), 80.38 (C4), 84.40 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ Hz, C21), 111.77 (C6), 113.90 (C17), 117.93 (C1), 119.90 (C10), 122.36 (C9), 123.18 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz, C27), 127.54 (CH), 128.29 (CH), 129.44 (CH), 129.53 (CH), 131.10 (C), 131.29 (C), 132.20 (C), 135.97 (C5), 136.55 (C2), 140.07 (C8), 150.85 (C7), 158.45 (C18), 165.81 (C20), 176.47 (C12).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -70.98.

Minor:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 (s, 9H, H^{14}), 3.53 (s, 3H, H^{22}), 3.58 (s, 3H, H^{11}), 3.77 (s, 3H, H^{19}), 3.74-3.77 (m, 1H, H^3), 5.17 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^1), 5.21 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, H^1), 6.15 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^4), 6.20 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.58 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H^6), 6.65 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H^{10}), 6.74-6.76 (m, 2H, H^{17}), 6.82 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^9), 6.99 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^{16}), 7.31-7.41 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.18 (C14), 39.05 (C13), 54.84 (CH_3), 55.19 (CH_3), 55.49 (CH_3), 55.68 (CH_3), 81.01 (C4), 84.40 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ Hz, C21), 111.26 (C6), 113.96 (C17), 118.07 (C1), 119.75 (C10), 122.16 (C9), 123.18 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.8$ Hz, C27), 127.40 (CH), 128.25 (CH), 129.36 (CH), 129.48 (CH), 131.10 (C), 131.29 (C), 132.20 (C), 136.00 (C5), 136.81 (C2), 140.07 (C8), 150.85 (C7), 158.45 (C18), 165.81 (C20), 176.47 (C12).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -71.09.

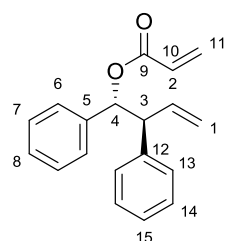
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.87^\circ$ ($c = 0.008$ g·mL $^{-1}$ in DCM).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 623.2232, found m/z 623.2228.

Application of homoallylic alcohols: synthesis of lactones

General procedure for the synthesis of lactones: To a solution of the corresponding homoallylic alcohol (1.00 eq) in anhydrous DCM at 0 °C under inert atmosphere were successively added acryloyl chloride (2.00 eq) and triethylamine (3.00 eq). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 h and followed by TLC. After this time, a saturated solution of NaHCO₃ was added to quench the reaction. The mixture was extracted with Et₂O, organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired ester.

1,2-diphenylbut-3-enyl acrylate ((±)-73a)



C₁₉H₁₈O₂
MW = 278.34 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 81 %

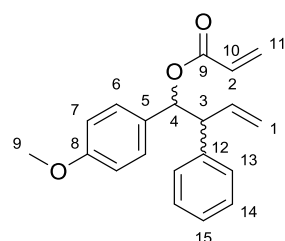
By using general procedure: (±)-**62aa** (34.00 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq), acryloyl chloride (25.00 μL, 0.30 mmol, 2.00 eq) and triethylamine (63.00 μL, 0.45 mmol, 3.00 eq) in dry DCM (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**73a** as a colourless oil (34 mg, 81 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H³), 5.11-5.19 (m, 2H, H¹), 5.86 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, H¹¹), 6.13 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H⁴), 6.14-6.26 (m, 2H, H², H¹⁰), 6.46 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 17.3 Hz, H¹¹), 7.06-7.09 (m, 2H, H^{ar}), 7.15-7.24 (m, 8H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 56.56 (C3), 78.30 (C4), 117.42 (C1), 127.16 (CH), 127.78 (CH), 127.97 (CH), 128.34 (CH), 128.55 (CH), 128.59 (C10), 128.76 (CH), 130.92 (C11), 137.43 (C2), 138.62 (C5 or C12), 139.81 (C5 or C12), 165.20 (C9).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₉H₁₈O₂ [M+Na]⁺ m/z 301.1204, found m/z 301.1205.

1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylbut-3-enyl acrylate (73b)



C₂₀H₂₀O₃
MW = 308.37 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 53 %

By using general procedure: **62af** (25.00 mg, 98.30 μmol, 1.00 eq), acryloyl chloride (16.00 μL, 0.19 mmol, 2.00 eq) and triethylamine (41.00 μL, 0.29 mmol, 3.00 eq) in dry DCM (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **73b** as a colourless oil (16 mg, 53 %, *Syn/Anti*: 15/85 mixture of isomers as determined by NMR spectroscopy).

Anti

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (s, 3H, H⁹), 3.80 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H³), 5.11-5.17 (m, 2H, H¹), 5.85 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.1 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, H¹¹), 6.08 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁴), 6.12-6.23 (m, 2H, H², H¹⁰), 6.43 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.1 Hz, ³J_{HH} = 17.3 Hz, H¹¹), 6.74 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H⁷), 7.06-7.11 (m, 4H, H^{ar}), 7.15-7.23 (m, 3H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.13 (C9), 56.48 (C3), 77.95 (C4), 113.38 (C7), 117.21 (C1), 126.68 (C15), 128.34 (C13), 128.50 (C6), 128.56 (C14), 128.67 (C10), 130.75 (C5), 130.79 (C11), 137.73 (C2), 139.92 (C12), 159.06 (C8), 165.26 (C9).

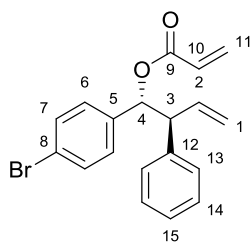
Syn

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.81 (s, 3H, H⁹), 3.80 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H³), 4.93 (d, 1H, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H¹), 5.04 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.4 Hz, H¹), 5.71 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.2 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H¹¹), 5.92-6.02 (m, 2H, H², H⁴), 6.12-6.23 (m, 1H, H¹⁰), 6.25 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.2 Hz, ³J_{HH} = 16.0 Hz, H¹¹), 6.85 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H⁷), 7.06-7.11 (m, 4H, H^{ar}), 7.15-7.23 (m, 3H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.21 (C9), 55.56 (C3), 77.79 (C4), 133.53 (C7), 117.20 (C1), 126.68 (C15), 128.29 (C13), 128.45 (C6), 128.56 (C14), 128.80 (C10), 130.53 (C11), 130.72 (C5), 136.94 (C2), 139.92 (C12), 159.06 (C8), 165.26 (C9).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₀H₂₀O₃ [M+Na]⁺ m/z 331.1310, found m/z 331.1309.

1-(4-bromophenyl)-2-phenylbut-3-enyl acrylate ((±)-73c)



$C_{19}H_{17}BrO_2$
Mw = 357.24 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 55 %

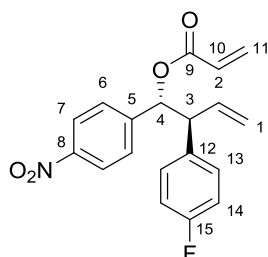
By using general procedure: (±)-**62ae** (25.00 mg, 82.40 μmol, 1.00 eq), acryloyl chloride (13.40 μL, 0.16 mmol, 2.00 eq) and triethylamine (34.45 μL, 0.25 mmol, 3.00 eq) in dry DCM (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**73c** as a colourless oil (16 mg, 55 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H³), 5.11-5.19 (m, 2H, H¹), 5.88 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, H¹¹), 6.05 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁴), 6.10-6.22 (m, 2H, H², H¹⁰), 6.45 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 17.3 Hz, H¹¹), 7.00-7.07 (m, 4H, H^{ar}), 7.17-7.26 (m, 2H, H^{ar}), 7.28-7.35 (m, 3H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 56.35 (C3), 77.67 (C4), 117.69 (C1), 121.79 (C8), 126.96 (C15), 128.34 (C10), 128.50 (C6 and C13), 128.84 (C14), 131.15 (C7), 131.28 (C11), 137.08 (C5 or C12), 137.73 (C5 or C12), 139.37 (C2), 165.10 (C9).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₉H₁₇BrO₂ [M+Na]⁺ m/z 379.0309, found m/z 379.0309.

2-(4-fluorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-enyl acrylate ((±)-73d)



$C_{19}H_{16}FNO_4$
MW = 341.33 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 76 %

By using general procedure: (±)-**62ia** (40.00 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq), acryloyl chloride (23.00 μL, 0.28 mmol, 2.00 eq) and triethylamine (38.00 μL, 0.41 mmol, 3.00 eq) in dry DCM (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**73d** as a colourless oil (36.00 mg, 76 %).

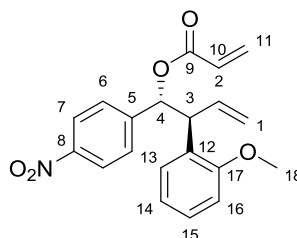
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.78 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H³), 5.14 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.1 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H¹), 5.22 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.1 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, H¹), 5.93 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, H¹¹), 6.09 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H⁴), 6.07-6.24 (m, 2H, H², H¹⁰), 6.48 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 17.3 Hz, H¹¹), 6.90-6.97 (m, 2H, H¹⁴), 7.02 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HF} = 5.4 Hz, H¹³), 7.29 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁶), 8.09 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.37 (C3), 77.31 (C4), 115.57 (d, ²J_{CF} = 21.4 Hz, C14), 118.43 (C1), 123.35 (C7), 127.86 (C6 and C10), 129.91 (d, ³J_{CF} = 7.9 Hz, C13), 131.97 (C11), 134.53 (d, ⁴J_{CF} = 3.4 Hz, C12), 136.12 (C2), 145.80 (C5 or C8), 147.47 (C5 or C8), 161.83 (d, ¹J_{CF} = 246.2 Hz, C15), 164.91 (C9).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -114.81.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₀H₂₀O₃ [M+Na]⁺ m/z 364.0961, found m/z 364.0959.

2-(2-methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-enyl acrylate ((±)-73e)



$C_{20}H_{19}NO_5$
MW = 353.36 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 76 %

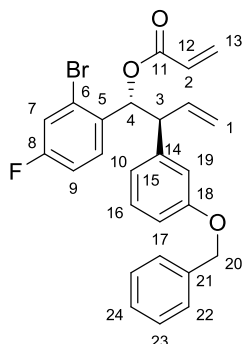
By using general procedure: (±)-**62ma** (25.00 mg, 83.50 μmol, 1.00 eq), acryloyl chloride (13.00 μL, 0.16 mmol, 2.00 eq) and triethylamine (35.00 μL, 0.25 mmol, 3.00 eq) in dry DCM (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**73e** as a colourless oil (22.00 mg, 76 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (s, 3H, H¹⁸), 4.22 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H³), 5.09-5.18 (m, 2H, H¹), 5.89 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 10.4 Hz, H¹¹), 6.13-6.31 (m, 3H, H², H⁴, H¹⁰), 6.46 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 17.3 Hz, H¹¹), 6.76 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.3 Hz, H¹⁶), 6.82-6.87 (m, 1H, H^{ar}), 7.08 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H¹³), 7.13-7.19 (m, 1H, H^{ar}), 7.36 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁶), 8.06 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁷).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 49.91 (C3), 55.26 (C18), 76.60 (C4), 110.75 (C16), 118.08 (C1), 120.67 (C14), 123.02 (C7), 127.44 (C12), 127.69 (C6), 128.11 (C15), 128.34 (C10), 129.20 (C13), 131.48 (C11), 135.90 (C2), 146.67 (C5), 147.23 (C8), 156.51 (C17), 165.10 (C9).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 376.1160, found m/z 376.1160.

2-(3-(benzyloxy)phenyl)-1-(2-bromo-4-fluorophenyl)but-3-enyl acrylate ((±)-73f)



$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrFO}_3$
 MW = 481.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 26 %

By using general procedure: (±)-**62ga** (34.00 mg, 79.50 μmol , 1.00 eq), acryloyl chloride (13.00 μL , 0.16 mmol, 2.00 eq) and triethylamine (33.00 μL , 0.24 mmol, 3.00 eq) in dry DCM (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**73f** as a colourless oil (10.00 mg, 26 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.82 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^3), 4.99 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H^1), 5.04 (s, 2H, H^{20}), 5.16 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, H^1), 5.88 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, H^{11}), 6.12-6.28 (m, 2H, H^2 , H^{12}), 6.41 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, H^4), 6.45 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, H^{11}), 6.81-6.90 (m, 3H, H^{ar}), 6.96-7.02 (m, 1H, H^{ar}), 7.16-7.21 (m, 1H, H^{ar}), 7.22-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.29-7.38 (m, 2H, H^{ar}), 7.40-7.45 (m, 4H, H^{ar}).

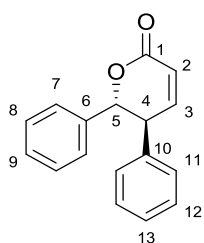
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 54.43 (C3), 69.97 (C20), 76.62 (C4), 113.31 (C17), 114.44 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz, C9), 115.12 (C19), 118.59 (C1), 119.93 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.2$ Hz, C7), 120.87 (C15), 122.74 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.3$ Hz, C6), 127.47 (C22), 128.59 (C23), 127.95 (C24), 128.08 (C12), 129.44 (C16), 129.57 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz, C10), 131.48 (C13), 134.40 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz, C5), 135.36 (C2), 137.01 (C14), 141.41 (C21), 158.78 (C18), 161.58 (d, $^1J_{\text{CF}} = 250.9$ Hz, C8), 164.73 (C11).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -112.28.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{BrFO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 503.0634, found m/z 503.0631.

General procedure for the RCM: To a solution of the corresponding acrylate (1.00 eq) in anhydrous toluene (0.02 M) was added M71-SiPr (3 mol %). Resulting mixture was heated at 80 °C for 6 h. After this time, all volatiles were removed under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired α,β -unsaturated lactone.

5,6-diphenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one ((±)-74a)



$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$
 MW = 250.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless powder
 Mp = 87-89 °C
 Yield: 93 %

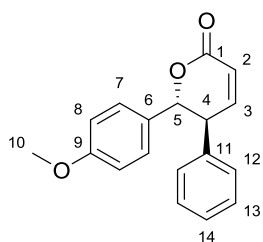
By using general procedure: (±)-**73a** (34.00 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq) and M71-SiPr (3 mol %) in dry toluene (0.02 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**74a** as a colourless powder (28.00 mg, 93 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.92 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, H^4), 5.34 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, H^5), 6.29 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, H^2), 6.93-6.99 (m, 3H, H^3 , H^{ar}), 7.08-7.12 (m, 2H, H^{ar}), 7.22-7.29 (m, 6H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 48.04 (C4), 86.02 (C5), 121.26 (C2), 127.13 (CH), 127.88 (CH), 128.18 (CH), 128.65 (CH), 128.66 (CH), 128.81 (CH), 136.97 (C6 or C10), 137.36 (C6 or C10), 149.17 (C3), 163.69 (C1).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 273.0886, found m/z 273.0887.

6-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one (74b)



$C_{18}H_{16}O_3$
Mw = 280.31 g·mol⁻¹
Colourless powder
Mp = 102-104 °C
Yield: 72 %

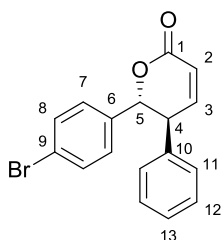
By using general procedure: **73b** (16.00 mg, 51.80 μmol, 1.00 eq) and M71-SiPr (3 mol %) in dry toluene (0.02 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **74b** as a colourless powder (10.50 mg, 72 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.79 (s, 3H, H¹⁰), 3.92 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 10.9 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H⁴), 5.28 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.9 Hz, H⁵), 6.28 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H²), 6.77 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H⁸), 6.93-7.00 (m, 3H, H³, H^{ar}), 7.03 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H⁷), 7.25-7.27 (m, 3H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 48.04 (C4), 55.21 (C10), 85.79 (C5), 113.54 (C8), 121.27 (C2), 127.78 (C14), 128.49 (CH), 128.66 (CH), 128.79 (CH), 129.12 (C6), 137.54 (C11), 149.30 (C3), 159.71 (C9), 163.90 (C1).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₈H₁₆O₃ [M+Na]⁺ m/z 303.0997, found m/z 303.0995.

6-(4-bromophenyl)-5-phenyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one ((±)-74c)



$C_{17}H_{13}BrO_2$
MW = 329.18 g·mol⁻¹
Colourless powder
Mp = 112-114 °C
Yield: 80 %

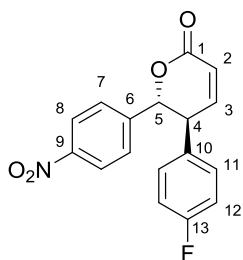
By using general procedure: (±)-**73c** (15.00 mg, 42.00 μmol, 1.00 eq) and M71-SiPr (3 mol %) in dry toluene (0.02 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford (±)-**74c** as a colourless powder (11.00 mg, 80 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.84 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H⁴), 5.30 (d, 1H, ³J_{HH} = 11.0 Hz, H⁵), 6.29 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H²), 6.92-6.99 (m, 5H, H³, H^{ar}), 7.28-7.30 (m, 3H, H^{ar}), 7.38 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H⁸).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 48.11 (C4), 85.30 (C5), 121.25 (C2), 122.70 (C9), 128.09 (C13), 128.64 (CH), 128.74 (CH), 128.98 (CH), 131.35 (C8), 135.99 (C6 or C10), 136.93 (C6 or C10), 149.16 (C3), 163.39 (C1).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₁₃BrO₂ [M+Na]⁺ m/z 350.9996, found m/z 350.9998.

5-(4-fluorophenyl)-6-(4-nitrophenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one ((±)-74d)



$C_{17}H_{12}FNO_4$
MW = 313.27 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 81 %

By using general procedure: (±)-**73d** (36.00 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq) and M71-SiPr (3 mol %) in dry toluene (0.02 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford (±)-**74d** as a colourless oil (26.00 mg, 81 %).

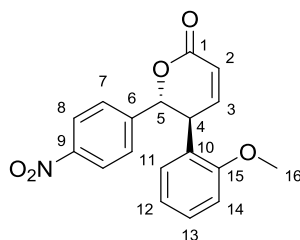
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 11.1 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H⁴), 5.40 (d, 1H, ³J_{HH} = 11.1 Hz, H⁵), 6.32 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H²), 6.88-7.03 (m, 5H, H³, H^{ar}), 7.24 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁷), 8.12 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁸).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 47.43 (C4), 84.67 (C5), 116.27 (d, ²J_{CF} = 21.7 Hz, C12), 121.48 (C2), 123.48 (C8), 128.00 (C7), 130.21 (d, ³J_{CF} = 8.2 Hz, C11), 132.09 (d, ⁴J_{CF} = 3.3 Hz, C10), 143.57 (C6), 148.05 (C9), 148.68 (C3), 162.51 (d, ¹J_{CF} = 248.5 Hz, C13), 162.60 (C1).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -112.63.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₁₂FNO₄ [M+Na]⁺ m/z 336.0648, found m/z 336.0645.

5-(2-methoxyphenyl)-6-(4-nitrophenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one ((±)-74e)



$C_{18}H_{15}NO_5$
MW = 325.31 g·mol⁻¹
Colourless powder
Mp = 125-127 °C
Yield: 60 %

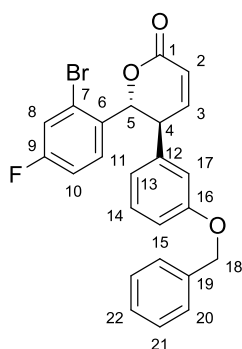
By using general procedure: (±)-73e (22.00 mg, 62.20 μmol, 1.00 eq) and M71-SiPr (3 mol %) in dry toluene (0.02 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-74e as a colourless powder (12.00 mg, 60 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.55 (s, 3H, H¹⁶), 4.30 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, H⁴), 5.58 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H⁵), 6.27 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, H²), 6.79 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, H¹⁴), 6.91-7.02 (m, 3H, H³, H^{ar}), 7.27-7.32 (m, 3H, H^{ar}, H⁷), 8.10 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁸).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 41.05 (C4), 54.08 (C16), 82.32 (C5), 109.90 (C14), 119.51 (C12), 120.12 (C2), 122.02 (C8), 123.48 (C10), 126.71 (C7), 128.38 (C13), 128.73 (C11), 143.66 (C6 or C9), 146.72 (C6 or C9), 148.96 (C2), 155.93 (C15), 162.26 (C1).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₈H₁₅NO₅ [M+Na]⁺ m/z 348.0847, found m/z 348.0849.

5-(3-(benzyloxy)phenyl)-6-(2-bromo-4-fluorophenyl)-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one ((±)-74f)



$C_{24}H_{18}BrFO_3$
MW = 453.30 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 96 %

By using general procedure: (±)-73f (10.00 mg, 20.70 μmol, 1.00 eq) and M71-SiPr (3 mol %) in anhydrous toluene (0.02 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford (±)-74f as a colourless oil (9.00 mg, 96 %).

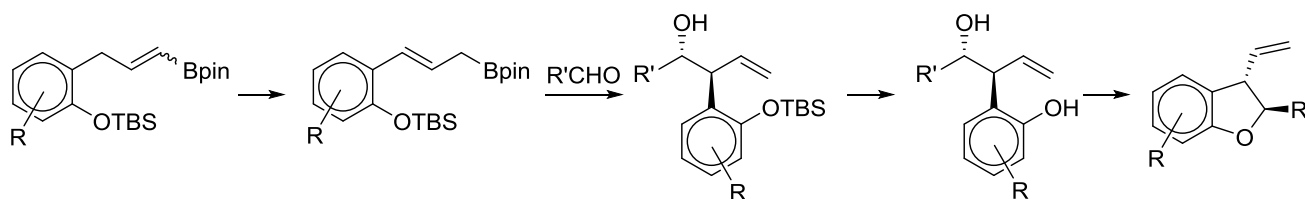
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.30 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, H⁴), 5.00 (s, 2H, H¹⁸), 5.83 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.3 Hz, H⁵), 6.29 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.5 Hz, H²), 6.55-6.58 (m, 1H, H^{ar}), 6.61-6.68 (m, 1H, H^{ar}), 6.89 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 0.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, H¹³), 6.97 (m, 1H, H^{ar}), 7.08-7.14 (m, 1H, H^{ar}), 7.15-7.20 (m, 2H, H^{ar}), 7.37-7.40 (m, 4H, H^{ar}), 7.53-7.57 (m, 1H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 47.21 (C4), 70.02 (C18), 82.88 (C5), 114.45 (C15 or C17), 115.07 (d, ²J_{CF} = 21.2 Hz, C10), 115.64 (C15 or C17), 119.95 (d, ²J_{CF} = 24.6 Hz, C8), 121.24 (C2 or C13), 121.38 (C2 or C13), 123.92 (d, ³J_{CF} = 9.4 Hz, C7), 127.36 (C20), 128.09 (C22), 128.64 (C21), 129.92 (C14), 130.39 (d, ³J_{CF} = 8.9 Hz, C11), 132.55 (d, ⁴J_{CF} = 3.6 Hz, C6), 136.64 (C12 or C19), 137.65 (C12 or C19), 148.70 (C3), 158.97 (C16), 162.05 (d, ¹J_{CF} = 253.0 Hz, C9), 163.21 (C1).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -110.32.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₄H₁₈BrFO₃ [M+Na]⁺ m/z 475.0321, found m/z 475.0320.

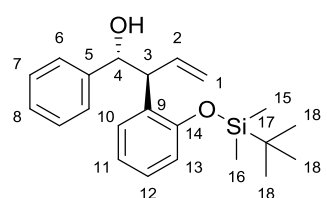
Synthesis of 2,3-dihydrobenzofuranes



Synthesis of homoallylic alcohols

General procedure for the isomerisation/allylboration sequence: A flask was charged with $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (3 mol %) and flushed with argon. Anhydrous THF (0.15 M) was added. Dihydrogen was bubbled into the solution through a needle to give a light yellow solution. The excess dihydrogen was then replaced with argon. To the catalyst solution thus obtained was added the desired vinylboronate (1.0 eq) in dry THF. The mixture was allowed to stir at room temperature for 2 h. After this time, THF was removed under reduced pressure to afford the desired allylboronate. To a flask charged with a solution of the desired allylboronate in anhydrous THF was added the desired aldehyde (1.0 eq) and the mixture was stirred at room temperature for 6–48 h depending on the reactivity of the aldehyde. THF was then removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-1-phenylbut-3-en-1-ol ((±)-62qa)



$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$
 MW = 354.55 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 42 %

By using general procedure: **60q** (90.00 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2](\text{PF}_6)]$ (6.10 mg, 7.20 μmol , 0.03 eq) and benzaldehyde (24.00 μL , 0.24 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 98:2, 95:5 as the eluent to afford (±)-**62qa** as a

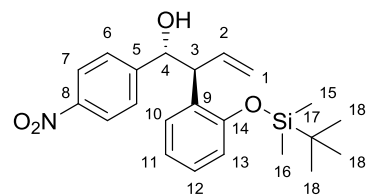
colourless oil (36.00 mg, 42 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.19 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 0.23 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 1.04 (s, 9H, H^{18}), 2.45 (bs, 1H, OH), 4.14–4.19 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H^3), 4.95 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, H^4), 5.15–5.25 (m, 2H, H^1), 6.24 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.72 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H^{13}), 6.88–6.93 (m, 1H, H^{ar}), 7.03–7.08 (m, 1H, H^{ar}), 7.21–7.28 (m, 6H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = −4.08 (C15 or C16), −4.06 (C15 or C16), 18.35 (C17), 25.96 (C18), 51.07 (C3), 76.21 (C4), 118.12 (C1), 118.14 (C13), 120.92 (C11), 126.65 (C6), 127.17 (C8 or C12), 127.24 (C8 or C12), 127.73 (C7), 129.32 (C10), 131.11 (C9), 137.80 (C2), 141.98 (C5), 152.93 (C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 377.1912, found m/z 377.1910.

2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62qb)



$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Si}$
 MW = 399.55 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Pale yellow powder
 Mp = 90–92 °C
 Yield: 60 %

By using general procedure: **60q** (90.00 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2](\text{PF}_6)]$ (6.10 mg, 7.20 μmol , 0.03 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (36.00 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5, 90:10 as the eluent

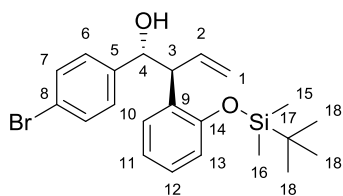
to afford (±)-**62qb** as a pale yellow powder (57.00 mg, 60 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.16 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 0.21 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 1.00 (s, 9H, H^{18}), 2.71 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, OH), 4.06–4.11 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, H^3), 4.98 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, H^4), 5.19–5.30 (m, 2H, H^1), 6.02 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.71 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H^{13}), 6.89–6.95 (m, 1H, H^{ar}), 7.06–7.11 (m, 1H, H^{ar}), 7.17 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, H^{10}), 7.31 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^6), 8.04 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.15 (C15 or C16), -4.08 (C15 or C16), 18.30 (C17), 25.59 (C18), 51.36 (C3), 75.53 (C4), 118.72 (C13), 119.19 (C1), 121.22 (C11), 122.84 (C7), 127.43 (C6), 127.83 (C12), 129.05 (C10), 129.94 (C9), 136.76 (C2), 147.04 (C5 or C8), 149.38 (C5 or C8), 152.89 (C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 422.1763, found m/z 422.1760.

1-(4-bromophenyl)-2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62qc)



$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrO}_2\text{Si}$
MW = 433.45 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 41 %

By using general procedure: **60q** (95.00 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq), $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (6.30 mg, 7.50 μmol , 0.03 eq) and *p*-bromobenzaldehyde (46.00 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford

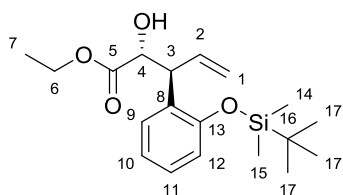
(±)-**62qc** a colourless oil (45.00 mg, 41 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.19 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 0.22 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 1.02 (s, 9H, H^{18}), 2.11 (bs, 1H, OH), 4.06-4.12 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, H^3), 4.87 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, H^4), 5.17-5.27 (m, 2H, H^1), 6.19 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.72 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H^{13}), 6.88-6.93 (m, 1H, H^{ar}), 7.04-7.10 (m, 3H, H^6 , H^{ar}), 7.17 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, H^{10}), 7.32 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.10 (C15 and C16), 18.33 (C17), 25.94 (C18), 51.12 (C3), 75.70 (C4), 118.54 (C13), 118.58 (C1), 120.99 (C8), 121.02 (C11), 127.46 (C12), 128.38 (C6), 129.15 (C10), 130.58 (C9), 130.75 (C7), 137.43 (C2), 140.90 (C5), 152.92 (C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrO}_2\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 455.1017, found m/z 455.1021.

ethyl 3-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-2-hydroxypent-4-enoate (62qd)



$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$
MW = 350.52 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 42 %

By using general procedure: **60q** (95.00 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq), $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (6.34 mg, 7.50 μmol , 0.03 eq) and ethyl glyoxalate solution 50 % in toluene (51.00 μL , 0.25 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as

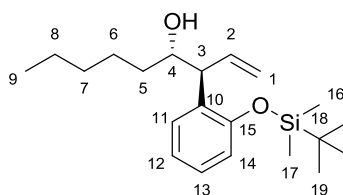
the eluent to afford (±)-**62qd** as a colourless oil (45.00 mg, 42 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.28 (s, 3H, H^{14} or H^{15}), 0.32 (s, 3H, H^{14} or H^{15}), 1.07 (s, 9H, H^{17}), 1.28 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H^7), 2.85 (bs, 1H, OH), 4.19-4.29 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H^6), 4.32 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, H^3), 4.48 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, H^4), 5.11-5.22 (m, 2H, H^1), 6.21 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.83 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H^{12}), 6.94-6.99 (m, 1H, H^{ar}), 7.11-7.17 (m, 1H, H^{ar}), 7.41 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, H^9).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.27 (C14 or C15), -3.93 (C14 or C15), 14.20 (C7), 18.29 (C16), 25.84 (C17), 45.97 (C3), 61.74 (C6), 72.99 (C4), 118.09 (C1), 118.24 (C12), 121.05 (C10), 127.59 (C11), 129.74 (C9), 130.82 (C8), 134.88 (C2), 152.62 (C13), 174.05 (C5).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 373.1811, found m/z 373.1809.

3-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)non-1-en-4-ol ((±)-62qe)



$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$
MW = 348.59 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 43 %

By using general procedure: **60q** (90.00 mg, 0.24 mmol, 1.00 eq), $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (6.10 mg, 7.20 μmol , 0.03 eq) and hexanal (29.00 μL , 0.24 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford (±)-

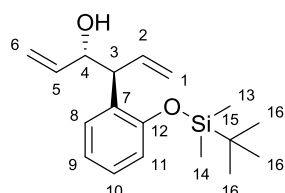
62qe as a colourless oil (36.00 mg, 43 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.26 (s, 3H, H^{16} or H^{17}), 0.29 (s, 3H, H^{16} or H^{17}), 0.86 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.7 Hz, H^9), 1.05 (s, 9H, H^{19}), 1.25-1.41 (m, 8H, H^{5-8}), 3.78-3.85 (m, 2H, H^3 and H^4), 5.13-5.24 (m, 2H, H^1), 6.09-6.23 (m, 1H, H^2), 6.84 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^{14}), 6.92-6.97 (m, 1H, H^{ar}), 7.08-7.14 (m, 1H, H^{ar}), 7.20 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.7 Hz, H^{11}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.09 (C16 or C17), -3.91 (C16 or C17), 14.01 (C9), 18.33 (C18), 22.60 (C8), 25.60 (C7), 25.91 (C19), 31.85 (C6), 34.43 (C5), 49.43 (C3), 73.52 (C4), 117.69 (C1), 118.61 (C14), 121.18 (C12), 127.10 (C13), 128.74 (C11), 132.25 (C10), 138.10 (C2), 152.97 (C15).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 371.2382, found m/z 371.2384.

4-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)hexa-1,5-dien-3-ol ((\pm)-62qf)



$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$
MW = 304.50 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 50 %

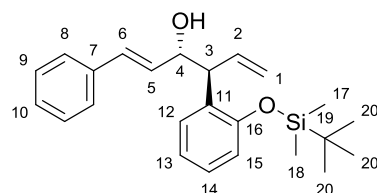
By using general procedure: **60q** (0.10 g, 0.26 mmol, 1.00 eq), [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (6.60 mg, 7.80 μmol , 0.03 eq) and acrolein (18.00 μL , 0.26 mmol, 1.00 eq) in dry THF (3.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (\pm)-**62qf** as a colourless oil (40.00 mg, 50 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.26 (s, 3H, H^{13} or H^{14}), 0.30 (s, 3H, H^{13} or H^{14}), 1.05 (s, 9H, H^{16}), 2.06 (bs, 1H, OH), 3.94 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, H^3), 4.36 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, H^4), 5.06-5.26 (m, 4H, H^1 , H^6), 5.80 (ddd, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^5), 6.18 (ddd, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 9.9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, H^2), 6.84 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.0 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, H^{11}), 6.93-6.98 (m, 1H, H^{ar}), 7.10-7.15 (m, 1H, H^{ar}), 7.24 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.5 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, H^8).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.10 (C13 or C14), -3.91 (C13 or C14), 18.33 (C15), 25.92 (C16), 49.15 (C3), 74.81 (C4), 115.62 (C6), 117.95 (C1), 118.59 (C11), 121.14 (C9), 127.33 (C10), 129.16 (C8), 131.34 (C7), 137.47 (C5), 138.57 (C2), 153.02 (C12).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 327.1756, found m/z 327.1755.

(E)-4-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-1-phenylhexa-1,5-dien-3-ol ((\pm)-62qg)



$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$
MW = 380.59 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 42 %

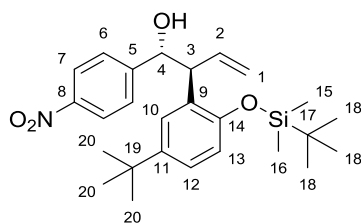
By using general procedure: **60q** (95.00 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq), [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (6.30 mg, 7.50 μmol , 0.03 eq) and *Trans*-cinnamaldehyde (32.00 μL , 0.25 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5

as the eluent to afford (\pm)-**62qg** and excess *Trans*-cinnamaldehyde as a colourless oil (45.00 mg, 42 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.25 (s, 6H, H^{17} and H^{18}), 1.02 (s, 9H, H^{20}), 2.22 (bs, 1H, OH), 4.02-4.07 (m, 1H, H^3), 4.50-4.55 (m, 1H, H^4), 5.21-5.29 (m, 2H, H^1), 6.14 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 15.9 Hz, H^5), 6.25 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.52 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 15.9 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^6), 6.83 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^{15}), 6.94-6.99 (m, 1H, H^{ar}), 7.09-7.15 (m, 1H, H^{ar}), 7.20-7.29 (m, 3H, H^{12} , H^{ar}), 7.45-7.48 (m, 2H, H^{ar}), 7.58-7.61 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.18 (C17 or C18), -3.98 (C17 or C18), 18.32 (C19), 25.89 (C20), 49.54 (C3), 74.77 (C4), 118.15 (C1), 118.65 (C15), 121.20 (C13), 126.47 (C8), 127.35 (C14 or C12 or C10), 127.41 (C14 or C12 or C10), 128.39 (C9), 129.07 (C14 or C12 or C10), 130.14 (C5), 130.79 (C6), 131.23 (C11), 137.07 (C7), 137.46 (C2), 153.01 (C16).

2-(5-*tert*-butyl-2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62ta)



$C_{26}H_{37}NO_4Si$
MW = 455.66 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 51 %

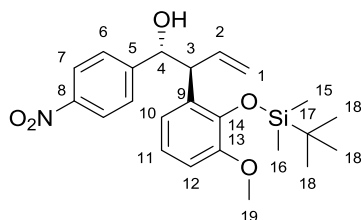
By using general procedure: **60t** (60.00 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq), [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (3.55 mg, 4.20 μmol, 0.03 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (21.00 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**62ta** as a colourless oil (33.00 mg, 51 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), 0.22 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), 1.02 (s, 9H, H¹⁸), 1.26 (s, 9H, H²⁰), 2.76 (bs, 1H, OH), 4.04-4.10 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 9.2 Hz, H³), 5.01 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H⁴), 5.22-5.31 (m, 2H, H¹), 6.23 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 9.2 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.65 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H¹³), 7.06-7.10 (m, 2H, H¹⁰, H¹²), 7.28 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁶), 8.04 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁷),

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.17 (C15 or C16), -4.07 (C15 or C16), 18.30 (C17), 25.90 (C18), 31.44 (C20), 34.11 (C19), 52.00 (C3), 75.69 (C4), 117.91 (C13), 119.11 (C1), 122.78 (C7), 124.47 (C12), 126.13 (C10), 127.44 (C6), 128.69 (C9), 136.85 (C2), 143.71 (C11), 147.02 (C5 or C8), 149.38 (C5 or C8), 150.52 (C14).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₆H₃₇NO₄Si [M+Na]⁺ m/z 478.2389, found m/z 478.2388.

2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxyphenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol ((±)-62ua)



$C_{23}H_{31}NO_5Si$
MW = 429.58 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 61 %

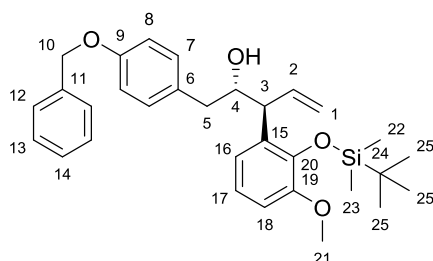
By using general procedure: **60u** (70.00 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq), [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (4.30 mg, 5.10 μmol, 0.03 eq) and *p*-nitrobenzaldehyde (26.00 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**62ua** as a colourless oil with starting

aldehyde (45.00 mg, 61 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.12 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), 0.13 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), 0.98 (s, 9H, H¹⁸), 2.68 (bs, 1H, OH), 3.73 (s, 3H, H¹⁹), 4.24 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H³), 4.92 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H⁴), 5.18-5.29 (m, 2H, H¹), 6.16 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.72-6.93 (m, 3H, H¹⁰⁻¹²), 7.31 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁶), 8.04 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -3.67 (C15 or C16), -3.65 (C15 or C16), 18.95 (C17), 26.23 (C18), 50.10 (C3), 54.69 (C19), 75.84 (C4), 110.08 (C12), 119.12 (C1), 120.28 (C10), 120.96 (C11), 122.75 (C7), 127.51 (C6), 130.59 (C9), 136.61 (C2), 142.53 (C5 or C8), 147.05 (C5 or C8), 149.16 (C13 or C14), 150.03 (C13 or C14).

1-(4-(benzyloxy)phenyl)-3-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxyphenyl)pent-4-en-2-ol ((±)-62ub)



$C_{31}H_{40}O_4Si$
MW = 504.73 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 55 %

By using general procedure: **60u** (70.00 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq), [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (mg, μmol, 0.03 eq) and **84** (39.10 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**62ub** as a colourless oil (48.00 mg, 55 %).

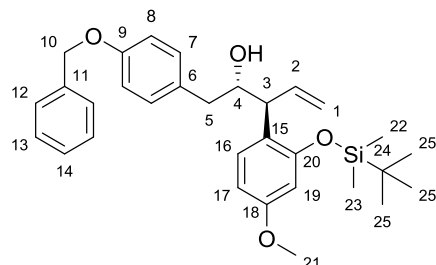
NB: The synthesis of 2-(4-(benzyloxy)phenyl)acetaldehyde (**84**) will be described thereafter.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.19 (s, 3H, H²² or H²³), 0.24 (s, 3H, H²² or H²³), 1.05 (s, 9H, H²⁵), 1.72 (bs 1H, OH), 2.53-2.71 (m, 2H, H⁵), 3.81 (s, 3H, H²¹), 3.94 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 9.6 Hz, ⁴J_{HH} = 3.1 Hz, H⁴), 4.03-4.08 (m, 1H, H³), 5.05 (s, 2H, H¹⁰), 5.18-5.27 (m, 2H, H¹), 6.22 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 6.76 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, H^{ar}), 6.87-6.93 (m, 4H, H^{ar}), 7.09 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H^{ar}), 7.33-7.45 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -3.70 (C22 or C23), -3.51 (C22 or C23), 19.02 (C24), 26.31 (C25), 40.21 (C5), 48.10 (C3), 54.63 (C21), 70.04 (C10), 75.12 (C4), 109.46 (C18), 114.80 (C8), 117.65 (C1), 120.18 (C16), 120.98 (C17), 127.45 (C12), 127.87 (C14), 128.54 (C13), 130.25 (C7), 131.65 (C6 or C15), 132.78 (C6 or C15), 137.23 (C11), 137.93 (C2), 142.48 (C20), 150.04 (C19), 157.35 (C9).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 527.2592, found m/z 527.2596.

1-(4-(benzyloxy)phenyl)-3-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methoxyphenyl)pent-4-en-2-ol ((±)-62va)



$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$
MW = 504.73 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 66 %

By using general procedure: **62v** (0.33 g, 0.81 mmol, 1.00 eq), $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (20.55 mg, 0.02 mmol, 0.03 eq) and **84** (0.16 g, 0.73 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (4.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**62va** as a colourless oil with the excess aldehyde which

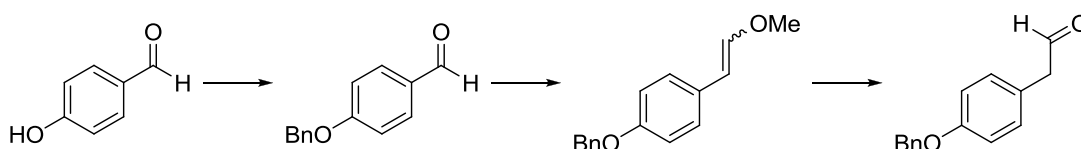
present same polarity property (0.21 g, 66 %). The excess aldehyde can be removed by reduction with NaBH_4 in MeOH to give pure compound after purification by column chromatography.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.28 (s, 3H, H^{22} or H^{23}), 1.07 (s, 9H, H^{25}), 1.89 (d, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, OH), 2.56-2.73 (m, 2H, H^5), 3.81 (s, 3H, H^{21}), 3.83 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^3), 3.96-4.01 (m, 1H, H^4), 5.07 (s, 2H, H^{10}), 5.19 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H^1), 5.25 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H^1), 6.22 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.46 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, H^{17}), 6.57 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, H^{19}), 6.92 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^8), 7.12 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^7), 7.18 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^{20}), 7.34-7.47 (m, 5H, H^{ar}).

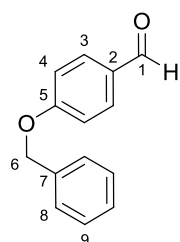
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = -4.07 (C22 or C23), -3.85 (C22 or C23), 18.37 (C24), 25.96 (C25), 40.32 (C5), 48.39 (C3), 55.25 (C21), 70.05 (C10), 74.94 (C4), 105.24 (C17 or C19), 106.12 (C17 or C19), 114.83 (C8), 117.39 (C1), 124.59 (C15), 127.48 (C12), 127.90 (C14), 128.58 (C13), 129.18 (C16), 130.30 (C7), 131.60 (C6), 138.19 (C2), 153.89 (C20), 157.38 (C9), 158.84 (C18).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 527.2593, found m/z 527.2596.

Synthesis of 2-(4-(benzyloxy)phenyl)acetaldehyde (**84**)



4-(benzyloxy)benzaldehyde (**82**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$
MW = 212.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow powder
Yield: 84 %

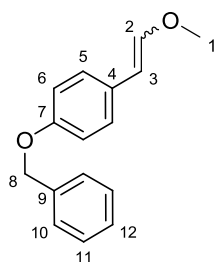
To a solution of 4-hydroxybenzaldehyde (1.00 g, 8.18 mmol, 1.00 eq) in technical grade DMF were successively added benzyl bromide (0.97 mL, 8.18 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3 (1.69 g, 12.22 mmol, 1.50 eq) and TBAI (0.30 g, 0.22 mmol, 0.10 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 20 h. Water was then added to quench the reaction. The mixture was then extracted with Et_2O . Organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to afford **82** as a pale yellow

powder (1.45 g, 84 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 5.17 (s, 2H, H^6), 7.10 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, H^4), 7.37-7.47 (m, 5H, H^{ar}), 7.86 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^3), 9.91 (s, 1H, H^1).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 70.29 (C6), 115.17 (C4), 127.50 (C9), 128.35 (C10), 128.75 (C8), 130.16 (C2), 132.01 (C3), 135.97 (C7), 163.75 (C5), 190.78 (C1).

1-(benzyloxy)-4-(2-methoxyvinyl)benzene (**83**)



C₁₆H₁₆O₂
MW = 240.29 g·mol⁻¹
White powder
Yield: 95 %

(methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (0.96 g, 2.82 mmol, 1.20 eq) was dried at 80 °C under vacuum during 2 h. Anhydrous THF (3.0 mL) was next added and the solution was cooled at 0 °C. 2.0 M sodium bis(trimethylsilyl)amide in THF (1.40 mL, 2.82 mmol, 1.20 eq) was slowly added to the solution under argon atmosphere and the mixture was stirred at 0 °C for 20 min. A solution of **82** (0.50 g, 2.35 mmol, 1.00 eq) in dry THF was then added dropwise to the reaction mixture. After stirring

at 0 °C for 10 minutes, the reaction mixture was stirred at room temperature. The yellow solution was quenched with saturated aqueous ammonium chloride. After decantation, the aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **83** as a white powder (0.53 g, 95 %, 30:70 (Z/E) mixture of isomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.70 (s, 3H, H¹), 5.09 (s, 2H, H⁸), 5.82 (d, 1H, ³J_{HH} = 13.0 Hz, H³), 6.93-7.00 (m, 3H, H², H^{ar}), 7.18-7.58 (m, 7H, H^{ar}).

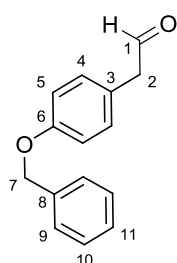
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 56.49 (C1), 70.10 (C8), 104.62 (C3), 115.16 (C6), 126.21 (C5), 127.50 (C10), 128.60 (C12), 129.22 (C4), 129.42 (C11), 137.16 (C9), 147.66 (C2), 157.09 (C7).

Z

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.79 (s, 3H, H¹), 5.10 (s, 2H, H⁸), 5.22 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H³), 6.09 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H²), 6.93-7.00 (m, 2H, H^{ar}), 7.18-7.58 (m, 7H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 60.52 (C1), 69.99 (C8), 105.24 (C3), 114.65 (C6), 126.21 (C5), 127.91 (C10), 128.58 (C12), 129.07 (C4), 129.42 (C11), 137.22 (C9), 146.46 (C2), 156.85 (C7).

2-(4-(benzyloxy)phenyl)acetaldehyde (**84**)



C₁₅H₁₄O₂
MW = 226.27 g·mol⁻¹
White powder
Mp = 48-50 °C
Yield: 86 %

To a solution of **83** (0.56 g, 2.33 mmol, 1.00 eq) in technical grade THF (20 mL) was added 2 N HCl (5 mL). The resulting mixture is heated under reflux condition (~70 °C) during 4 h. After this time, a saturated solution of NaHCO₃ was added to neutral pH. The aqueous layer was extracted with Et₂O and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the

eluent to afford **84** as a white powder (0.45 g, 86 %).

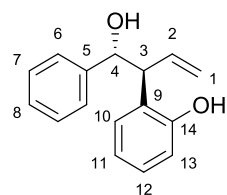
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.65 (d, 2H, ³J_{HH} = 2.3 Hz, H²), 5.10 (s, 2H, H⁷), 7.01-7.05 (m, 2H, H^{ar}), 7.15-7.19 (m, 2H, H^{ar}), 7.38-7.50 (m, 5H, H^{ar}), 9.75 (t, 1H, ³J_{HH} = 2.3 Hz, H¹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 49.74 (C2), 70.07 (C7), 115.43 (C5), 124.08 (C3), 127.52 (C9), 128.07 (C11), 128.66 (C10), 130.77 (C4), 136.93 (C8), 158.21 (C6), 199.70 (C1).

Deprotection of the TBS

General procedure for the deprotection of the TBS: To a solution of the desired protected homoallylic alcohol (1.00 eq) in anhydrous THF was added dropwise a 1 M solution of TBAF (1.20 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction was then quenched with water. The mixture was then extracted with Et₂O and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

2-(1-hydroxy-1-phenylbut-3-en-2-yl)phenol ((±)-75qa)

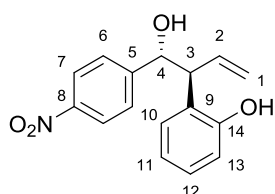


$C_{16}H_{16}O_2$
MW = 240.29 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 85 %

By using general procedure: (±)-62qa (35.00 mg, 98.71 μmol, 1.00 eq) and TBAF (46.00 μL, 0.12 mmol, 1.20 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-75qa as a colourless oil (20.00 mg, 85 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.68 (bs, 1H, OH), 3.86 (dd, 1H, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ³J_{HH} = 7.8 Hz, H³), 5.04 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.5 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H¹), 5.18-5.21 (m, 2H, H¹, H⁴), 6.22 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.8 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.80-6.95 (m, 3H, H^{ar}), 7.13-7.19 (m, 1H, H^{ar}), 7.25-7.33 (m, 5H, H^{ar}), 7.97 (bs, 1H, OH).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 54.73 (C3), 78.03 (C4), 117.51 (C13), 118.56 (C1), 120.47 (C11), 126.38 (C6), 127.41 (C9), 127.85 (C12), 128.15 (C7), 128.40 (C8), 130.61 (C10), 133.94 (C2), 141.53 (C5), 154.53 (C14).

2-(1-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-2-yl)phenol ((±)-75qb)

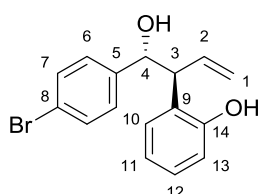


$C_{16}H_{15}NO_4$
MW = 285.29 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 90 %

By using general procedure: (±)-62qb (60.00 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.18 mL, 0.18 mmol, 1.20 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20, 70:30 as the eluent to afford (±)-75qb as a colourless oil (39.00 mg, 90 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.03 (bs, 1H, OH), 3.86 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5.1 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H³), 5.12 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.0 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H¹), 5.22-5.25 (m, 2H, H¹, H⁴), 6.23 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.46 (bs, 1H, OH), 6.79-6.86 (m, 2H, H^{ar}), 6.94-6.96 (m, 1H, H^{ar}), 7.10-7.15 (m, 1H, H^{ar}), 7.40 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁶), 8.10 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁷).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 54.28 (C3), 76.25 (C4), 116.78 (C13), 119.37 (C1), 120.91 (C11), 123.14 (C7), 126.48 (C9), 127.33 (C6), 128.52 (C12), 130.08 (C10), 134.30 (C2), 147.27 (C5), 149.17 (C8), 153.67 (C14).
HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₆H₁₅NO₄ [M+Na]⁺ m/z 308.0898, found m/z 308.0898.

2-(1-(4-bromophenyl)-1-hydroxybut-3-en-2-yl)phenol ((±)-75qc)

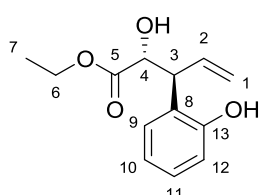


$C_{16}H_{15}BrO_2$
MW = 319.19 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 97 %

By using general procedure: (±)-62qc (45.00 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.12 mL, 0.12 mmol, 1.20 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, 80:20 as the eluent to afford (±)-75qc as a colourless oil (31.00 mg, 97 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.82 (dd, 1H, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H³), 5.04-5.11 (m, 2H, H¹, H⁴), 5.12 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 6.18 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.80-6.93 (m, 3H, H^{ar}), 7.09-7.17 (m, 3H, H^{ar}), 7.39-7.43 (m, 2H, H^{ar}).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 54.37 (C3), 77.17 (C4), 117.22 (C13), 118.87 (C1), 120.69 (C11), 121.60 (C8), 127.03 (C9), 128.20 (C6), 128.42 (C12), 130.40 (C10), 131.14 (C7), 134.10 (C2), 140.51 (C5), 154.11 (C14).
HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₆H₁₅BrO₂ [M+Na]⁺ m/z 341.0153, found m/z 341.0152.

ethyl 2-hydroxy-3-(2-hydroxyphenyl)pent-4-enoate ((±)-75qd)



$C_{13}H_{16}O_4$
MW = 236.26 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 60 %

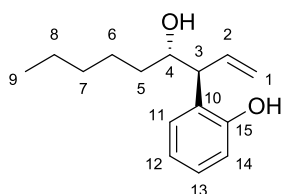
By using general procedure: (±)-62qd (38.00 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.13 mL, 0.13 mmol, 1.20 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-75qd as a colourless oil (15.00 mg, 60 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.1 Hz, H^7), 3.95 (m, 2H, H^3 , OH), 4.27-4.39 (q, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.1 Hz, H^6), 4.60 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.3 Hz, H^4), 5.15 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, H^1), 5.23 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^1), 6.22 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.8 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.86-6.81 (m, 1H, H^{ar}), 6.94 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.0 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^{ar}), 7.15 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, H^{ar}), 7.17-7.23 (m, 1H, H^{ar}), 7.93 (bs, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 14.22 (C7), 51.78 (C3), 62.65 (C6), 74.67 (C4), 118.05 (C12), 118.89 (C1), 120.52 (C10), 126.07 (C8), 129.02 (C11), 130.75 (C9), 132.81 (C2), 154.84 (C13), 173.07 (C5).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 259.0946, found m/z 259.0943.

2-(4-hydroxynon-1-en-3-yl)phenol ((±)-75qe)



$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$
MW = 234.33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 65 %

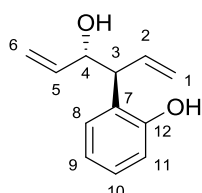
By using general procedure: (±)-62qe (35.00 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.12 mL, 0.12 mmol, 1.20 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-75qe as a colourless oil (15.00 mg, 65 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, H^9), 1.23-1.59 (m, 8H, H^{5-8}), 1.83 (bs, 1H, OH), 3.58 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.0 Hz, H^3), 4.05-4.11 (m, 1H, H^4), 5.16 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, H^1), 5.25 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.0 Hz, H^1), 6.26 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.0 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.84-6.89 (m, 1H, H^{ar}), 6.91 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, H^{ar}), 7.06 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, H^{ar}), 7.17-7.19 (m, 1H, H^{ar}), 8.03 (bs, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 13.98 (C9), 22.57 (C8), 25.57 (C7), 31.60 (C6), 34.87 (C5), 53.03 (C3), 75.80 (C4), 117.58 (C14), 118.29 (C1), 120.33 (C12), 127.97 (C10), 128.28 (C13), 130.38 (C11), 134.72 (C2), 154.64 (C15).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 257.1575, found m/z 257.1518.

2-(4-hydroxyhexa-1,5-dien-3-yl)phenol ((±)-75qf)



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$
MW = 190.24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 80 %

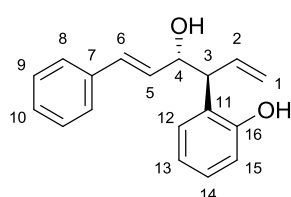
By using general procedure: (±)-62qf (40.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.15 mL, 0.15 mmol, 1.20 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, 80:20 as the eluent to afford (±)-75qf as a colourless oil (20.00 mg, 80 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.68 (bs, 1H, OH), 3.74 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.7 Hz, H^3), 4.59 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 3.3 Hz, H^4), 5.16 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, H^1), 5.23 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.4 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, H^1), 5.25 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.5 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, H^6), 5.31 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.3 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, H^6), 5.90 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.3 Hz, H^5), 6.20 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.7 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.2 Hz, H^2), 6.86-6.94 (m, 2H, H^{ar}), 7.07 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.6 Hz, H^{10}), 7.14-7.20 (m, 1H, H^{ar}), 7.97 (bs, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 52.01 (C3), 76.97 (C4), 117.16 (C6), 117.60 (C11), 118.27 (C1), 120.43 (C9), 127.15 (C7), 128.40 (C10), 130.44 (C8), 134.53 (C2), 137.79 (C5), 154.61 (C12).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 213.0891, found m/z 213.0889.

2-(E)-4-hydroxy-6-phenylhexa-1,5-dien-3-yl)phenol ((±)-75qg)



$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$
MW = 266.33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 93 %

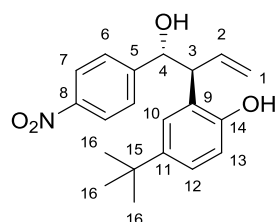
By using general procedure: (±)-62qg (40.00 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.12 mL, 0.12 mmol, 1.20 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, 80:20 as the eluent to afford (±)-75qg as a colourless oil (26.00 mg, 93 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.71 (bs, 1H, OH), 3.85 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H^3), 4.75 (m, 1H, H^4), 5.21 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^1), 5.27 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^1), 6.18-6.32 (m, 2H, H^2 , H^5), 6.63 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.6$ Hz, H^6), 6.87-6.93 (m, 1H, H^{ar}), 6.95 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H^{ar}), 7.09 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^{ar}), 7.16-7.22 (m, 1H, H^{ar}), 7.28-7.35 (m, 5H, H^{ar}), 7.87 (bs, 1H, OH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 52.13 (C3), 77.17 (C4), 117.71 (C15), 118.37 (C1), 120.52 (C13), 126.66 (C8), 127.71 (C11), 128.10 (C10 or C14), 128.44 (C10 or C14), 128.65 (C5 and C9), 130.32 (C12), 132.74 (C2), 134.75 (C6), 136.19 (C7), 154.69 (C16).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 289.1204, found m/z 289.1204.

4-*tert*-butyl-2-(1-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-2-yl)phenol ((±)-75ta)



$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$
MW = 341.40 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 98 %

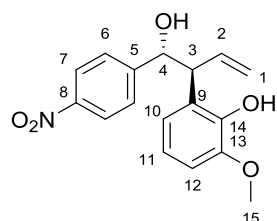
By using general procedure: (±)-**62ta** (30.00 mg, 65.83 μmol , 1.00 eq) and TBAF (79.00 μL , 79.00 μmol , 1.20 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, 80:20 as the eluent to afford (±)-**75ta** as a colourless oil (22.00 mg, 98 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (s, 9H, H^{16}), 3.12 (bs, 1H, OH), 3.84 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H^3), 5.14 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^1), 5.23-5.27 (m, 2H, H^1 , H^4), 6.28 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.41 (bs, 1H, OH), 6.74 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H^{13}), 6.85 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H^{10}), 7.13 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H^{12}), 7.38 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^6), 8.10 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 31.42 (C16), 34.03 (C15), 54.84 (C3), 76.33 (C4), 116.27 (C13), 119.31 (C1), 123.04 (C7), 125.20 (C12), 125.52 (C9), 127.16 (C10), 127.34 (C6), 134.47 (C2), 143.66 (C11), 147.23 (C5 or C8), 149.25 (C5 or C8), 151.26 (C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 364.1524, found m/z 364.1526.

2-(1-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-2-yl)-6-methoxyphenol ((±)-75ua)



$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$
MW = 315.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 88 %

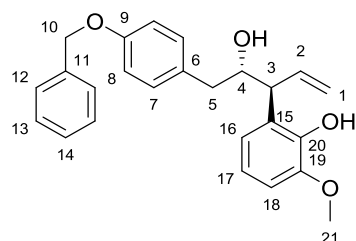
By using general procedure: (±)-**62ua** (45.00 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.12 mL, 0.12 mmol, 1.20 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 85:15, 80:20, 75:25 as the eluent to afford (±)-**75ua** as a colourless oil (28.00 mg, 88 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.29 (bs, 1H, OH), 3.88 (s, 3H, H^{15}), 3.89-3.92 (m, 1H, H^3), 5.17-5.28 (m, 3H, H^1 , H^4), 5.84 (bs, 1H, OH), 6.32 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.63 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, H^{12}), 6.73-6.77 (m, 2H, $\text{H}^{10,11}$), 7.42 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^6), 8.08 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 53.85 (C3), 56.01 (C15), 74.78 (C4), 109.31 (C12), 119.26 (C1), 119.88 (C10), 121.33 (C11), 122.98 (C7), 125.67 (C9), 127.38 (C6), 135.65 (C2), 142.91 (C), 146.58 (C), 147.09 (C), 149.67 (C).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 338.1004, found m/z 338.1003.

2-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)-4-hydroxypent-1-en-3-yl)-6-methoxyphenol ((±)-75ub)



$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$
MW = 390.47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 80 %

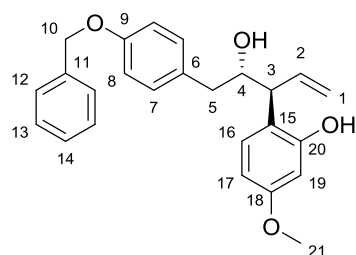
By using general procedure: (±)-**62ub** (48.00 mg, 95.10 μmol , 1.00 eq) and TBAF (0.11 mL, 0.11 mmol, 1.20 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 85:15, 80:20 as the eluent to afford (±)-**75ub** as a colourless oil (29.00 mg, 80 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.03 (bs, 1H, OH), 2.56-2.78 (m, 2H, H^5), 3.75 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^3), 3.91 (s, 3H, H^{21}), 4.21 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, H^4), 5.06 (s, 2H, H^{10}), 5.21-5.27 (m, 2H, H^1), 6.15 (bs, 1H, OH), 6.31 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.78-6.93 (m, 5H, H^{ar}), 7.12-7.15 (m, 2H, H^{ar}), 7.34-7.46 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 40.25 (C5), 51.00 (C3), 56.01 (C21), 70.04 (C10), 74.40 (C4), 109.08 (C18), 114.81 (C8), 117.74 (C1), 119.81 (C16 or C17), 121.39 (C16 or C17), 127.49 (C12), 127.57 (C15), 127.89 (C14), 128.56 (C13), 130.34 (C7), 131.28 (C6), 137.09 (C2), 137.19 (C11), 143.20 (C20), 146.91 (C19), 157.38 (C9).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 413.1728, found m/z 413.1729.

2-(5-(4-(benzyloxy)phenyl)-4-hydroxypent-1-en-3-yl)-5-methoxyphenol ((±)-75va)



$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$
 MW = 390.47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 70 %

By using general procedure: (±)-62va (70.00 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq) and TBAF (0.16 mL, 0.16 mmol, 1.20 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70/30 as the eluent to afford (±)-75va as a colourless oil (38.00 mg, 70 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.57 (bs, 1H, OH), 2.61-2.90 (m, 2H, H^5), 3.61 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H^3), 3.78 (s, 3H, H^{21}), 4.22-4.25 (m, 1H, H^4), 5.07 (s, 2H, H^{10}), 5.20 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H^1), 5.29 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H^1), 6.33 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.44 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, H^{17}), 6.50 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.6$ Hz, H^{19}), 6.93-6.96 (m, 3H, H^8 , H^{20}), 7.12 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^7), 7.34-7.46 (m, 5H, H^{ar}), 8.47 (bs, 1H, OH).

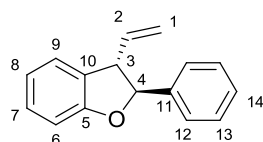
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 40.25 (C5), 51.80 (C3), 55.26 (C21), 70.07 (C10), 76.79 (C4), 103.26 (C17 or C19), 106.23 (C17 or C19), 115.30 (C8), 117.97 (C1), 120.18 (C15), 127.46 (C12), 128.00 (C14), 128.61 (C13), 129.70 (C6), 130.37 (C7), 130.96 (C16), 134.81 (C2), 136.95 (C11), 155.90 (C20), 157.82 (C9), 159.98 (C18).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 413.1723, found m/z 413.1721.

Mitsunobu cyclisation

General procedure for the Mitsunobu cyclisation: To a solution of the homoallylic alcohol with a free phenol group (1.00 eq) in anhydrous THF were successively added PPh_3 (1.25 eq) and DIAD (1.25 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was next evaporated in vacuo. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

2-phenyl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76a)



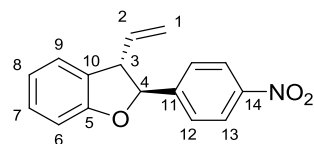
$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$
 MW = 222.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 85 %

By using general procedure: (±)-75qa (18.00 mg, 75.00 μmol , 1.00 eq), PPh_3 (24.00 mg, 93.63 μmol , 1.25 eq) and DIAD (18.00 μL , 93.63 μmol , 1.25 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-76a as a colourless oil (14.00 mg, 85 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.07 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^3), 5.18-5.27 (m, 2H, H^1), 5.42 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^4), 6.00 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, H^2), 6.91-6.98 (m, 2H, H^{ar}), 7.12-7.14 (m, 1H, H^{ar}), 7.21-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.35-7.47 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 56.27 (C3), 89.80 (C4), 109.64 (C6), 117.93 (C1), 120.93 (C8), 124.83 (C7), 125.86 (C12), 128.13 (C9 or C14), 128.59 (C13), 128.78 (C9 or C14), 129.22 (C10), 137.11 (C2), 140.50 (C11), 159.30 (C5).

2-(4-nitrophenyl)-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76b)



$C_{16}H_{13}NO_3$
MW = 267.27 g·mol⁻¹
Pale yellow powder
Mp = 56-58 °C
Yield: 70 %

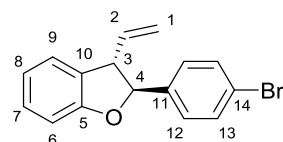
By using general procedure: (±)-75qb (30.00 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq), PPh₃ (46.00 mg, 0.17 mmol, 1.25 eq) and DIAD (34.50 μL, 0.17 mmol, 1.25 eq) in THF (3.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-76b as a pale yellow powder (20.00 mg, 70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.96 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H³), 5.23 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.6 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H¹), 5.32 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.6 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, H¹), 5.50 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁴), 6.02 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.94-7.00 (m, 2H, H^{ar}), 7.11-7.14 (m, 1H, H^{ar}), 7.21-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.62 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H¹²), 8.26 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H¹³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 56.66 (C3), 88.25 (C4), 109.83 (C6), 118.84 (C1), 121.51 (C8), 123.90 (C13), 124.92 (C7), 126.34 (C12), 128.46 (C10), 129.12 (C9), 136.48 (C2), 147.70 (C11 or C14), 147.95 (C11 or C14), 158.87 (C5).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₆H₁₃NO₃ [M+Na]⁺ m/z 290.0793, found m/z 290.0791.

2-(4-bromophenyl)-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76c)



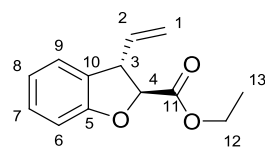
$C_{16}H_{13}BrO$
MW = 301.17 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 86 %

By using general procedure: (±)-75qc (31.00 mg, 97.50 μmol, 1.00 eq), PPh₃ (32.00 mg, 0.12 mmol, 1.25 eq) and DIAD (24.00 μL, 0.12 mmol, 1.25 eq) in THF (3.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford (±)-76c as a colourless oil (25.00 mg, 86 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.97 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H³), 5.20 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 0.7 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H¹), 5.27 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.7 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, H¹), 5.37 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁴), 5.98 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.91-6.98 (m, 2H, H^{ar}), 7.11-7.13 (m, 1H, H^{ar}), 7.21-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.33 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H¹²), 7.53 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H¹³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 56.42 (C3), 89.02 (C4), 109.70 (C6), 118.31 (C1), 121.15 (C8), 122.00 (C14), 124.84 (C7), 127.50 (C12), 128.90 (C9), 128.96 (C10), 131.73 (C13), 136.78 (C2), 139.59 (C11), 159.11 (C5).

ethyl 3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-carboxylate ((±)-76d)



$C_{13}H_{14}O_3$
MW = 218.24 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 80 %

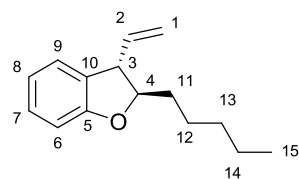
By using general procedure: (±)-75qd (15.00 mg, 63.50 μmol, 1.00 eq), PPh₃ (21.00 mg, 79.30 μmol, 1.25 eq) and DIAD (15.60 μL, 79.30 μmol, 1.25 eq) in THF (3.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-76d as a colourless oil (11.00 mg, 80 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (t, 3H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H¹³), 4.23 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H³), 4.27-4.36 (q, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H¹²), 4.89 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H⁴), 5.24-5.33 (m, 2H, H¹), 5.96 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.92-6.97 (m, 2H, H^{ar}), 7.11-7.14 (m, 1H, H^{ar}), 7.18-7.23 (m, 1H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.19 (C13), 51.28 (C3), 61.65 (C12), 84.55 (C4), 110.07 (C6), 117.66 (C1), 121.41 (C8), 124.82 (C7), 127.38 (C10), 128.96 (C9), 136.96 (C2), 158.76 (C5), 170.45 (C11).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₃H₁₄O₃ [M+Na]⁺ m/z 241.0840, found m/z 241.0838.

2-pentyl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76e)



$C_{15}H_{20}O$
 MW = 216.31 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 87 %

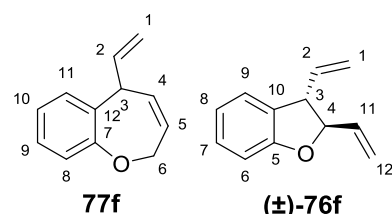
By using general procedure: (±)-**75qe** (15.00 mg, 64.00 μmol, 1.00 eq), PPh₃ (21.00 mg, 80.00 μmol, 1.25 eq) and DIAD (16.00 μL, 80.00 μmol, 1.25 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**76e** as a colourless oil (12.00 mg, 87 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, 3H, ³J_{HH} = 6.2 Hz, H¹⁵), 1.28-1.38 (m, 6H, H¹²⁻¹⁴), 1.71-1.89 (m, 2H, H¹¹), 3.72 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H³), 4.40-4.47 (m, 1H, H⁴), 5.17-5.27 (m, 2H, H¹), 5.86 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.78-6.81 (m, 1H, H^{ar}), 6.84-6.90 (m, 1H, H^{ar}), 7.07-7.09 (m, 1H, H^{ar}), 7.13-7.18 (m, 1H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.02 (C15), 22.56 (C14), 25.27 (C13), 31.77 (C12), 34.70 (C11), 53.26 (C3), 88.90 (C4), 109.44 (C6), 116.98 (C1), 120.31 (C8), 124.82 (C7), 128.47 (C9), 129.66 (C10), 137.98 (C2), 159.34 (C5).

HRMS ASAP (+), 50 °C, calculated for C₁₅H₂₂O₂ [M+H]⁺ m/z 217.1592, found m/z 217.1593.

Compounds ((±)-76f) and (77f)



$C_{12}H_{12}O$
 MW = 172.22 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 66 %

By using general procedure: (±)-**75qf** (20.00 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq), PPh₃ (34.00 mg, 0.13 mmol, 1.25 eq) and DIAD (26.00 μL, 0.13 mmol, 1.25 eq) in THF (3.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford (±)-**76f** and **77f** as a unseparable mixture (12.00 mg, 66 %, **77f**/(±)-**76f**: 86/14).

5-vinyl-2,5-dihydrobenzo[b]oxepine (77f)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.92 (dd, 1H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, H³), 4.38 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 17.0 Hz, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H⁶), 4.58 (dddd, 1H, ²J_{HH} = 17.0 Hz, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, ⁵J_{HH} = 1.3 Hz, H⁶), 4.97 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 5.02 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H¹), 5.46 (dddd, 1H, ³J_{HH} = 3.6 Hz, ³J_{HH} = 4.4 Hz, ³J_{HH} = 11.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H⁵), 5.77 (dddd, 1H, ³J_{HH} = 11.7 Hz, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H⁴), 6.11 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 7.10-7.15 (m, 1H, H^{ar}), 7.37-7.41 (m, 1H, H^{ar}), 7.45-7.49 (m, 1H, H^{ar}), 7.57-7.62 (m, 1H, H^{ar}).

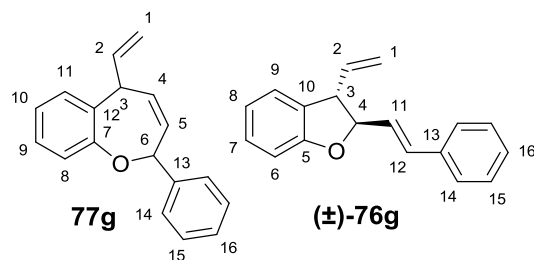
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 48.52 (C3), 70.73 (C6), 114.23 (C1), 122.07 (C8), 124.38 (C10), 127.42 (C4 or C9), 128.26 (C4 or C9), 132.08 (C5 or C11), 132.17 (C5 or C11), 137.95 (C12), 139.57 (C2), 157.92 (C7).

2,3-divinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76f)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H³), 4.74 (dddd, 1H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H⁴), 5.14 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.5 Hz, H¹), 5.16 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 16.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 5.20 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.2 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H¹²), 5.33 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.2 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H¹²), 5.79 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 16.9 Hz, H²), 5.97 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H¹¹), 6.74 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.5 Hz, H⁶), 6.79-6.82 (m, 1H, H⁷ or H⁸), 7.00 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H⁹), 7.06-7.10 (m, 1H, H⁷ or H⁸).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 53.57 (C3), 89.31 (C4), 109.65 (C6), 117.60 (C1 or C12), 117.74 (C1 or C12), 120.75 (C8), 124.81 (C7), 128.72 (C9), 129.22 (C10), 135.85 (C2 or C11), 136.74 (C2 or C11), 159.13 (C5).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₂H₁₂O [M+Na]⁺ m/z 213.0891, found m/z 213.0889.



$C_{18}H_{16}O$
 MW = 248.32 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 86 %

By using general procedure: (±)-**75qg** (31.00 mg, 97.50 μmol, 1.00 eq), PPh₃ (32.00 mg, 0.12 mmol, 1.25 eq) and DIAD (24.00 μL, 0.12 mmol, 1.25 eq) in THF (3.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford (±)-**76g** and **77g** as a colourless oil (25.00 mg, 86 % **77g**/(±)-

76g: 45/55 mixture of isomers determined by ¹H NMR).

2-phenyl-5-vinyl-2,5-dihydrobenzo[b]oxepine (77g)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.01 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 8.0 Hz, H³), 5.08 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ⁴J_{HH} = 0.4 Hz, H¹), 5.17 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H¹), 5.41 (m, 1H, H⁶), 5.64 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 11.6 Hz, ⁴J_{HH} = 0.7 Hz, H⁵), 5.99 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ³J_{HH} = 11.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, H⁴), 6.34 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ³J_{HH} = 9.9 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 7.06-7.10 (m, 1H, H^{ar}), 7.18-7.22 (m, 1H, H^{ar}), 7.29-7.34 (m, 2H, H^{ar}), 7.37-7.44 (m, 5H, H^{ar}).

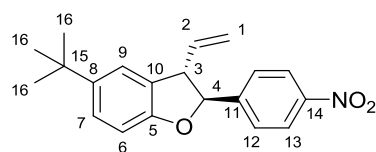
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 49.29 (C3), 82.34 (C6), 114.16 (C1), 122.85 (CH), 124.58 (CH), 127.31 (CH), 128.11 (CH), 128.32 (CH), 128.48 (CH), 128.61 (C12), 128.64 (CH), 130.93 (C5), 140.00 (C2), 140.94 (C13), 156.87 (C7).

2-styryl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76g)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.95 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H³), 5.02 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H⁴), 5.26 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.5 Hz, H¹), 5.28 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ⁴J_{HH} = 0.8 Hz, H¹), 5.94 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.42 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 15.8 Hz, H¹¹), 6.76 (dd, 1H, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹²), 6.87 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 0.4 Hz, H⁶), 6.90-6.96 (m, 1H, H⁷ or H⁸), 7.13 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H⁹), 7.19-7.22 (m, 1H, H⁷ or H⁸), 7.29-7.31 (m, 1H, H^{ar}), 7.34-7.37 (m, 2H, H^{ar}), 7.44-7.46 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 53.93 (C3), 89.32 (C4), 109.70 (C6), 117.94 (C1), 120.80 (CH), 124.87 (CH), 126.74 (CH), 126.89 (CH), 128.07 (CH), 128.62 (CH), 128.70 (CH), 129.32 (C10), 132.94 (C12), 136.22 (C13), 136.70 (C2), 159.10 (C5).

5-tert-butyl-2-(4-nitrophenyl)-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76h)



$C_{20}H_{21}NO_3$
 MW = 323.38 g·mol⁻¹
 White powder
 Mp = 90-92 °C
 Yield: 80 %

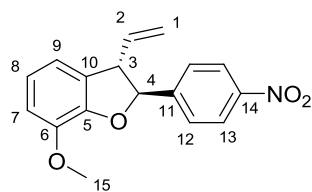
By using general procedure: (±)-**75ta** (22.00 mg, 64.40 μmol, 1.00 eq), PPh₃ (21.00 mg, 80.50 μmol, 1.25 eq) and DIAD (16.30 μL, 80.50 μmol, 1.25 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**76h** as a white powder (16.00 mg, 80 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 9H, H¹⁶), 3.94 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H³), 5.23 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.6 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H¹), 5.33 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.6 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, H¹), 5.48 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H⁴), 6.03 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.88 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H⁶), 7.12 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H⁹), 7.27-7.30 (m, 1H, H⁷), 7.62 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H¹²), 8.26 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H¹³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.69 (C16), 34.46 (C15), 57.03 (C3), 88.42 (C4), 109.01 (C6), 118.87 (C1), 121.70 (C7), 123.85 (C13), 125.93 (C9), 126.36 (C12), 128.08 (C10), 136.60 (C2), 144.75 (C8), 147.67 (C11 or C14), 148.09 (C11 or C14), 156.67 (C5).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₀H₂₁NO₃ [M+Na]⁺ m/z 346.1419, found m/z 346.1418.

7-methoxy-2-(4-nitrophenyl)-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76i)



$C_{17}H_{15}NO_4$
MW = 297.30 g·mol⁻¹
White powder
Mp = 80-88 °C
Yield: 84 %

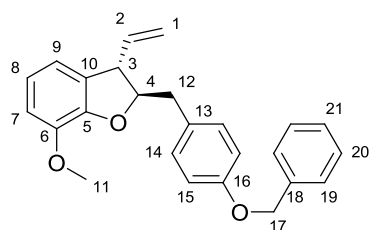
By using general procedure: (±)-**75ua** (27.00 mg, 85.60 μmol, 1.00 eq), PPh₃ (28.00 mg, 0.10 mmol, 1.25 eq) and DIAD (21.00 μL, 0.10 mmol, 1.25 eq) in THF (3.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**76i** as a white powder (21.00 mg, 84 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.96 (s, 3H, H¹⁵), 4.00 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H³), 5.22 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.7 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H¹), 5.30 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.7 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, H¹), 5.54 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H⁴), 6.00 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, ³J_{HH} = 10.0 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.75 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.0 Hz, H⁷), 6.86-6.89 (m, 1H, H⁹), 6.93-6.98 (m, 1H, H⁸), 7.64 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H¹²), 8.25 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H¹³).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 56.09 (C3 or C15), 57.06 (C3 or C15), 88.97 (C4), 112.11 (C7), 116.85 (C1 or C8), 118.87 (C1 or C8), 122.21 (C9), 123.84 (C13), 126.55 (C12), 129.64 (C10), 136.31 (C2), 144.61 (C5), 147.13 (C11 or C14), 147.57 (C11 or C14), 147.74 (C6).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₁₇H₁₅NO₄ [M+Na]⁺ m/z 320.0898, found m/z 320.0898.

2-(4-(benzyloxy)benzyl)-7-methoxy-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76j)



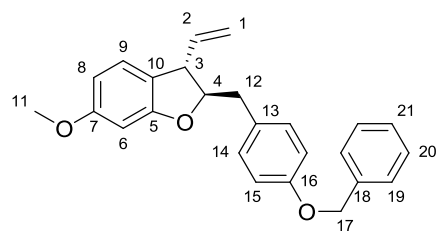
$C_{25}H_{24}O_3$
MW = 372.45 g·mol⁻¹
White powder
Mp = 62-64 °C
Yield: 75 %

By using general procedure: (±)-**75ub** (29.00 mg, 74.26 μmol, 1.00 eq), PPh₃ (24.00 mg, 92.83 μmol, 1.25 eq) and DIAD (18.00 μL, 92.83 μmol, 1.25 eq) in THF (3.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford (±)-**76j** as a white powder (20.00 mg, 75 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.03-3.25 (m, 2H, H¹²), 3.84 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H³), 3.91 (s, 3H, H¹¹), 4.70-4.77 (m, 1H, H⁴), 5.03 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H¹), 5.06-5.10 (m, 3H, H¹ and H¹⁷), 5.73 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.69-6.71 (m, 1H, H^{ar}), 6.77-6.80 (m, 1H, H^{ar}), 6.82-6.87 (m, 1H, H^{ar}), 6.94 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H¹⁵), 7.23 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H¹⁴), 7.32-7.47 (m, 5H, H^{ar}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 39.33 (C12), 52.19 (C3), 56.06 (C11), 70.04 (C17), 89.82 (C4), 111.72 (C7), 114.86 (C15), 116.99 (C1), 117.12 (C9), 121.04 (C8), 127.46 (C19), 127.90 (C21), 128.56 (C20), 129.23 (C10), 130.60 (C13), 130.75 (C14), 137.15 (C18), 137.51 (C2), 144.50 (C5), 147.55 (C6), 157.59 (C16).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₅H₂₄O₃ [M+Na]⁺ m/z 395.1623, found m/z 395.1624.

2-(4-(benzyloxy)benzyl)-6-methoxy-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76k)



$C_{25}H_{24}O_3$
MW = 372.45 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 64 %

By using general procedure: (±)-**75va** (38.00 mg, 97.30 μmol, 1.00 eq), PPh₃ (32.00 mg, 0.12 mmol, 1.25 eq) and DIAD (24.00 μL, 0.12 mmol, 1.25 eq) in THF (3.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**76k** as a colourless oil (23.00 mg, 64 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.01 (dd, 1H, ²J_{HH} = 14.3 Hz, ³J_{HH} = 5.2 Hz, H¹²), 3.10 (dd, 1H, ²J_{HH} = 14.3 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H¹²), 3.73 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H³), 3.79 (s, 3H, H¹¹), 4.66 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H⁴), 5.08-5.14 (m, 4H, H¹ and H¹⁷), 5.78 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.42-6.46 (m, 2H, H^{ar}), 6.95-6.98 (m, 3H, H^{ar}), 7.23 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H¹⁴), 7.33-7.48 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 39.63 (C12), 51.74 (C3), 55.50 (C11), 70.05 (C17), 90.14 (C4), 96.29 (C6), 106.15 (C8), 114.86 (C15), 116.77 (C1), 121.41 (C10), 124.96 (C9), 127.47 (C19), 127.92 (C21), 128.57 (C14 or C20), 129.74 (C13), 130.52 (C14 or C20), 137.16 (C18), 137.94 (C2), 157.61 (C16), 160.47 (C5 or C7), 160.78 (C5 or C7).

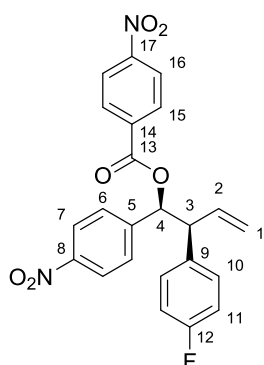
HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₅H₂₄O₃ [M+Na]⁺ m/z 395.1617, found m/z 395.1623.

To the 7 membered rings

Inversion of configuration

General procedure for the inversion of configuration: To a solution of (Anti)-homoallylic alcohol (1.00 eq) in anhydrous toluene were successively added PPh₃ (3.00 eq) and p-nitrobenzoic acid (3.00 eq). Resulting mixture was cooled to –50 °C prior to addition of DIAD (3.00 eq). The mixture was stirred at –50 °C and was allowed to heat to room temperature overnight. All volatiles were then evaporated under reduced pressure. Crude was purified by using appropriate eluent to afford the ester.

2-(4-fluorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-enyl 4-nitrobenzoate ((±)-85ia)



C₂₃H₁₇FN₂O₆
MW = 436.39 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 70 %

By using general procedure: (±)-**62ia** (20.00 mg, 69.60 μmol, 1.00 eq), PPh₃ (55.00 mg, 0.21 mmol, 3.00 eq), p-nitrobenzoic acid (35.00 mg, 0.21 mmol, 3.00 eq) and DIAD (41.00 μL, 0.21 mmol, 3.00 eq) in dry toluene (2.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**85ia** as a pale yellow oil (21.00 mg, 70 %).

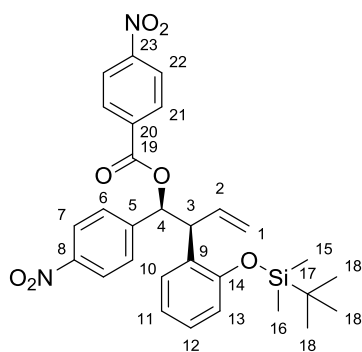
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.99 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H³), 5.04 (d, 1H, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H¹), 5.17 (d, 1H, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H¹), 5.95 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.30 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H⁴), 7.00-7.06 (m, 2H, H^{ar}), 7.19-7.23 (m, 2H, H^{ar}), 7.47 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁶), 8.06 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁷), 8.21 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H¹⁵), 8.28 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H¹⁶).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 54.81 (C3), 78.53 (C4), 115.67 (d, ²J_{CF} = 21.4 Hz, C11), 119.20 (C1), 123.65 (C7 or C16), 123.72 (C7 or C16), 128.14 (C6), 129.90 (d, ³J_{CF} = 7.9 Hz, C10), 130.60 (C15), 134.34 (d, ⁴J_{CF} = 3.5 Hz, C9), 134.73 (C14), 135.21 (C2), 144.95 (C5 or C8), 147.89 (C5 or C8), 150.78 (C17), 162.00 (d, ¹J_{CF} = 246.51 Hz, C12), 163.49 (C13).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = –114.55.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₃H₁₇FN₂O₆ [M+Na]⁺ m/z 459.0968, found m/z 459.0971.

2-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-enyl 4-nitrobenzoate ((±)-85qb)



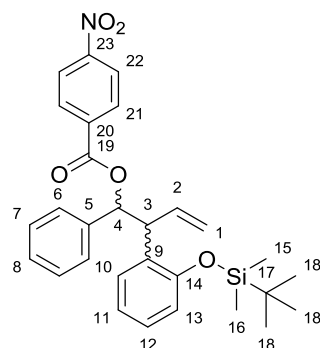
C₂₉H₃₂N₂O₇Si
MW = 548.66 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 25 %

By using general procedure: (±)-**62qb** (0.19 g, 0.48 mmol, 1.00 eq), PPh₃ (0.38 g, 1.44 mmol, 3.00 eq), p-nitrobenzoic acid (0.24 g, 1.44 mmol, 3.00 eq) and DIAD (0.28 mL, 1.44 mmol, 3.00 eq) in anhydrous toluene (10.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**85qb** as a colourless oil (67.00 mg, 25 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.26 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), 0.33 (s, 3H, H¹⁵ or H¹⁶), 1.08 (s, 9H, H¹⁸), 4.57 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H³), 5.00 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.2 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.2 Hz, H¹), 5.12 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.2 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ⁴J_{HH} = 0.9 Hz, H¹), 5.96 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.26 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H⁴), 6.83 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H¹³), 6.92-6.97 (m, 1H, H¹¹), 7.10-7.15 (m, 1H, H¹²), 7.22 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹⁰), 7.47 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁶), 8.05 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁷), 8.19 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H²¹), 8.23 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H²²).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.25 (C15 or C16), -3.84 (C15 or C16), 18.33 (C17), 25.87 (C18), 61.95 (C3), 78.55 (C4), 118.80 (C13), 118.96 (C1), 121.41 (C11), 123.51 (C7 or C22), 123.53 (C7 or C22), 128.12 (C9), 128.23 (C6), 128.78 (C12), 129.25 (C10), 130.63 (C21), 135.07 (C2), 135.87 (C20), 145.70 (C5 or C8), 147.75 (C5 or C8), 150.64 (C23), 153.40 (C14), 163.53 (C19).

2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-1-phenylbut-3-enyl 4-nitrobenzoate ((\pm)-85qa)



$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$
MW = 503.66 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 68 %

By using general procedure: (\pm)-62qa (0.14 g, 0.39 mmol, 1.00 eq), PPh_3 (0.31 g, 1.18 mmol, 3.00 eq), *p*-nitrobenzoic acid (0.20 g, 1.18 mmol, 3.00 eq) and DIAD (0.23 mL, 1.18 mmol, 3.00 eq) in anhydrous toluene (15.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (\pm)-85qa as a colourless oil (0.13 g, 68 %, 85/15 mixture of *Syn*/*Anti* diastereoisomers as determined by NMR spectroscopy).

Syn

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.29 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 0.36 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 1.13 (s, 9H, H^{18}), 4.65 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^3), 4.94 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^1), 5.06 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H^1), 5.94 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 6.23 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^4), 6.83 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H^{13}), 6.91-6.97 (m, 1H, H^{11} or H^{12}), 7.07-7.12 (m, 1H, H^{11} or H^{12}), 7.27-7.45 (m, 6H, H^{ar}), 8.03 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H^{21}), 8.20 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H^{22}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.19 (C15 or C16), -3.83 (C15 or C16), 47.80 (C3), 79.83 (C4), 118.05 (C1), 118.70 (C13), 121.31 (C11), 123.32 (C22), 127.64 (CH), 127.65 (CH), 128.36 (CH), 128.40 (CH), 128.84 (CH), 130.37 (C9), 130.57 (C21), 135.84 (C20), 136.07 (C2), 138.55 (C5), 150.39 (C14), 153.49 (C23), 163.57 (C19).

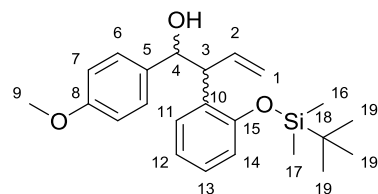
Anti

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.22 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 0.26 (s, 3H, H^{15} or H^{16}), 1.08 (s, 9H, H^{18}), 4.53 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^3), 5.09-5.20 (m, 2H, H^1), 6.19-6.28 (m, 1H, H^2), 6.39 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^4), 6.73 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H^{13}), 6.85-6.89 (m, 1H, H^{11} or H^{12}), 7.05-7.09 (m, 1H, H^{11} or H^{12}), 7.27-7.45 (m, 6H, H^{ar}), 8.26 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H^{21}), 8.33 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H^{22}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.03 (C15 or C16), -4.00 (C15 or C16), 48.67 (C3), 79.26 (C4), 117.51 (C1), 118.51 (C13), 120.94 (C11), 123.57 (C22), 127.08 (CH), 127.64 (CH), 127.97 (CH), 127.99 (CH), 128.59 (CH), 129.83 (C9), 130.74 (C21), 135.98 (C20), 137.30 (C2), 138.29 (C5), 150.54 (C14 or C23), 153.07 (C14 or C23), 163.57 (C19).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 526.2025, found m/z 526.2027.

2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-1-(4-methoxyphenyl)but-3-en-1-ol ((\pm)-86qh and (\pm)-75qh)



$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$
MW = 384.58 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 65 %

By using general procedure for the isomerisation/allylboration: (\pm)-62qh (0.25 g, 0.66 mmol, 1.00 eq), $[\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me}_2)_2]\text{PF}_6$ (17.00 mg, 20.00 μmol , 0.03 eq) in anhydrous THF (3.0 mL) and *p*-methoxybenzaldehyde (81.00 μL , 0.60 mmol, 1.00 eq). Crude was purified by column chromatography

by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (\pm)-86qh and (\pm)-75qh as a colourless oil (0.16 g, 65 %, 80/20 mixture of *Anti*/*Syn* as determined by NMR spectroscopy).

Anti ((\pm)-75qh)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.21 (s, 3H, H^{16} or H^{17}), 0.23 (s, 3H, H^{16} or H^{17}), 1.05 (s, 9H, H^{19}), 2.41 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, OH), 3.76 (s, 3H, H^9), 4.15 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H^3), 4.90 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H^4), 5.16-5.25 (m, 2H, H^1), 6.23 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.75 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^7), 6.87-6.92 (m, 1H, H^{ar}), 7.03-7.08 (m, 1H, H^{ar}), 7.14 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^6), 7.19 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, H^{11}), 7.22-7.27 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.06 (C16 and C17), 18.36 (C18), 25.98 (C19), 51.04 (C3), 55.17 (C9), 75.89 (C4), 113.17 (C7), 117.94 (C1), 118.45 (C14), 120.92 (C12), 127.15 (C13), 127.81 (C6), 129.28 (C11), 131.24 (C10), 134.22 (C5), 138.12 (C2), 152.91 (C15), 159.09 (C8).

Syn ((±)-86qh)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.27 (s, 3H, H^{16} or H^{17}), 0.32 (s, 3H, H^{16} or H^{17}), 1.08 (s, 9H, H^{19}), 2.09 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.8 Hz, OH), 3.83 (s, 3H, H^{10}), 4.22 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.2 Hz, H^3), 4.83 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, H^1), 4.90 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 2.8 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.2 Hz, H^4), 4.98 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.5 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.1 Hz, H^1), 5.85 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.72 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.6 Hz, H^7), 6.87-6.92 (m, 1H, H^{ar}), 6.97-7.03 (m, 1H, H^{ar}), 7.14 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.6 Hz, H^6), 7.15-7.21 (m, 1H, H^{ar}), 7.22-7.27 (m, 1H, H^{ar}).

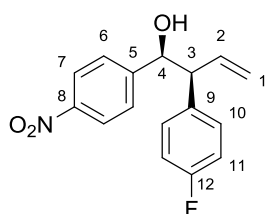
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -3.94 (C16 and C17), 18.36 (C18), 25.95 (C19), 50.69 (C3), 55.23 (C9), 75.89 (C4), 113.47 (C7), 116.97 (C1), 118.90 (C14), 121.39 (C12), 127.57 (C13), 128.35 (C6), 129.03 (C11), 130.80 (C10), 134.46 (C5), 137.52 (C2), 153.98 (C15), 158.72 (C8).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 407.2018, found m/z 407.2015.

Deprotection of the ester

General procedure: To a solution of previous ester (1.00 eq) in technical grade THF (2.0 mL) was added a mixture of methanol/NaOH 1 wt% (1/1). Resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. After this time, the aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

2-(4-fluorophenyl)-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-1-ol ((±)-86ia)



$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_3$
MW = 287.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: 71 %

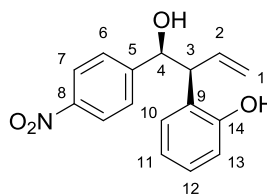
By using general procedure: (±)-**85ia** (21.00 mg, 48.10 μmol , 1.00 eq) and a mixture of methanol/NaOH 1 wt% (1/1, 3 mL) in technical grade THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**86ia** as a pale yellow oil (10.00 mg, 71 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.02 (bs, 1H, OH), 3.52 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, H^3), 4.87 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, H^1), 4.96 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, H^4), 5.03 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, H^1), 5.86 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.94-6.98 (m, 2H, H^{ar}), 7.08-7.11 (m, 2H, H^{ar}), 7.32 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.6 Hz, H^6), 8.09 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.6 Hz, H^7).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 56.57 (C3), 75.50 (C4), 114.68 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.3 Hz, C11), 117.31 (C1), 122.28 (C7), 126.66 (C6), 129.24 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 7.8 Hz, C10), 133.61 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.1 Hz, C9), 135.65 (C2), 146.44 (C5 or C8), 148.02 (C5 or C8), 161.02 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 246.30 Hz, C12).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -114.94.

2-(1-hydroxy-1-(4-nitrophenyl)but-3-en-2-yl)phenol ((±)-86qb)



$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$
MW = 285.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: 80 %

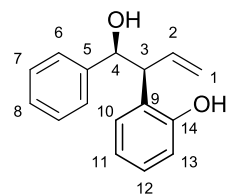
By using general procedure: (±)-**85qb** (67.00 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq) and a mixture of methanol/NaOH 1 wt% (1/1, 3 mL) in technical grade THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**86qb** as a pale yellow oil (28.00 mg, 80 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.40 (bs, 1H, OH), 3.81 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.9 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, H^3), 5.09 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, H^1), 5.19 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 1.4 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^4J_{\text{HH}}$ = 1.2 Hz, H^1), 5.30 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 5.6 Hz, H^4), 6.21 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 10.3 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 17.1 Hz, H^2), 6.76-6.77 (m, 2H, H^{ar}), 6.86-6.88 (m, 1H, H^{ar}), 7.10-7.16 (m, 1H, H^{ar}), 7.35 (bs, 1H, OH), 7.39 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.6 Hz, H^6), 8.10 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8.6 Hz, H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.07 (C3), 77.14 (C4), 117.33 (C13), 118.06 (C1), 120.86 (C11), 123.38 (C7), 124.61 (C9), 127.07 (C6), 128.84 (C12), 131.18 (C10), 135.72 (C2), 147.32 (C5 or C8), 149.08 (C5 or C8), 154.36 (C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 308.0898, found m/z 308.0902.

2-(1-hydroxy-1-phenylbut-3-en-2-yl)phenol ((±)-86qa)



$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$

MW = 240.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil

Yield: 72 %

By using general procedure: (±)-85qa (0.13 mg, 0.26 mmol, 1.00 eq) and a mixture of methanol/NaOH 1 wt% (1/1, 3 mL) in technical grade THF (2.0 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford (±)-86qa and (±)-75qa as a colourless oil (45.00 mg, 72 %, 85/15 of *Syn* ((±)-86qa)/*Anti* ((±)-75qa) unseparable mixture of diastereoisomers).

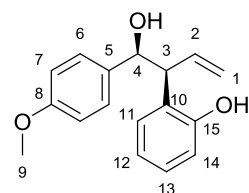
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.25 (bs, 1H, OH), 3.79 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, H^3), 5.07 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^1), 5.15 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz, H^1), 5.15 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, H^4), 6.22 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^2), 6.72-6.80 (m, 2H, H^{ar}), 6.89-6.92 (m, 1H, H^{ar}), 7.10-7.16 (m, 1H, H^{ar}), 7.20-7.30 (m, 5H, H^{ar}), 8.08 (bs, 1H, OH),

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.18 (C3), 78.65 (C4), 117.20 (C1), 117.53 (C13), 120.50 (C11), 125.88 (C9), 126.24 (C6), 127.87 (C8 or C12), 128.27 (C7), 128.45 (C8 or C12), 131.27 (C10), 136.63 (C2), 141.69 (C5), 154.80 (C14).

NB: For *Anti* isomer NMR data: please refer to compound (±)-75qa.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 263.1048, found m/z 263.1045.

2-(1-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)but-3-en-2-yl)phenol ((±)-86qh)



$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$

MW = 270.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colourless oil

Yield: 90 %

To a solution of (±)-62qh (0.16 g, 0.41 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF was added dropwise a 1 M solution of TBAF (0.50 mL, 0.50 mmol, 1.20 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction was next quenched with water. After decantation, the aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic phases

were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 to afford (±)-86qh and (±)-75qh as a colourless oil (99.00 mg, 90 %, *Syn* ((±)-86qh)/*Anti* ((±)-86qh): 20/80 mixture of isomers as determined by ^1H NMR spectroscopy)

Syn ((±)-86qh)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.37 (bs, 1H, OH), 3.77 (s, 3H, H^9), 3.85 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, H^3), 5.07 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^1), 5.10-5.12 (m, 1H, H^4), 5.14 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, H^1), 6.17-6.24 (m, 1H, H^2), 6.79-6.83 (m, 3H, H^{ar}), 6.87-6.93 (m, 2H, H^{ar}), 7.13-7.16 (m, 3H, H^{ar}), 8.23 (bs, 1H, OH),

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.13 (C9), 55.21 (C3), 78.28 (C4), 113.63 (C7), 117.04 (C1), 117.50 (C14), 120.51 (C12), 127.56 (C6), 127.61 (C10), 128.39 (C13), 131.27 (C11), 134.00 (C5), 136.81 (C2), 154.81 (C15), 159.10 (C8).

Anti ((±)-86qh)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.37 (bs, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, H^9), 3.85 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, H^3), 5.07 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$ Hz, H^1), 5.10-5.12 (m, 1H, H^4), 5.19 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, H^1), 6.17-6.24 (m, 1H, H^2), 6.79-6.83 (m, 3H, H^{ar}), 6.87-6.93 (m, 2H, H^{ar}), 7.13-7.16 (m, 3H, H^{ar}), 8.11 (bs, 1H, OH),

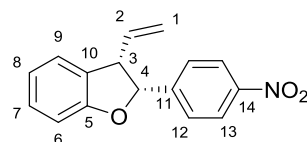
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 54.61 (C3), 55.25 (C9), 77.63 (C4), 113.46 (C7), 118.35 (C1), 117.42 (C14), 120.44 (C12), 127.72 (C6), 127.61 (C10), 128.28 (C13), 130.57 (C11), 133.71 (C5), 134.43 (C2), 154.46 (C15), 159.08 (C8).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 293.1148, found m/z 293.1148.

Cyclisation of Mitsunobu

General procedure for the Mitsunobu cyclisation: To a solution of the corresponding homoallylic alcohol with a deprotected phenol (1.00 eq) in anhydrous THF were added successively PPh_3 (1.25 eq) and DIAD (1.25 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was next evaporated in vacuo, and thereafter, the product was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired product.

2-(4-nitrophenyl)-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-87qb)



$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$
MW = 267.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow oil
Yield: 80 %

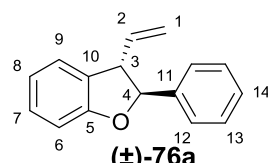
By using general procedure: (±)-**86qb** (27.00 mg, 94.60 μmol , 1.00 eq), PPh_3 (31.00 mg, 0.12 mmol, 1.25 eq) and DIAD (23.00 μL , 0.12 mmol, 1.25 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford

(±)-**87qb** as a pale yellow oil (20.00 mg, 80 %).

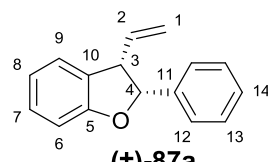
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.40 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^3), 4.95 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, H^1), 5.06 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, H^1), 5.20 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, H^2), 5.96 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^4), 6.95-7.00 (m, 2H, H^{ar}), 7.13-7.15 (m, 1H, H^{ar}), 7.24-7.28 (m, 1H, H^{ar}), 7.48 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^{12}), 8.22 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^{13}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 51.71 (C3), 85.99 (C4), 109.75 (CH), 117.74 (C1), 121.53 (CH), 123.48 (C13), 125.71 (CH), 127.32 (C12), 128.37 (C), 129.10 (CH), 135.33 (C2), 145.48 (C11 or C14), 147.42 (C11 or C14), 159.04 (C5).

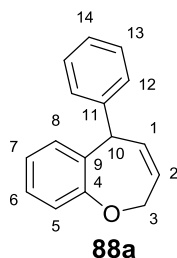
Compounds ((±)-76a) and ((±)-87a) and (88a)



(±)-**76a**



(±)-**87a**



88a

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$
MW = 222.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 40 %

By using general procedure: Mixture of (±)-**86qa** and (±)-**75qa** (44.00 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq), PPh_3 (60.00 mg, 0.23 mmol, 1.25 eq) and DIAD (45.00 μL , 0.28 mmol, 1.25 eq) in THF (2.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford a mixture of three unseparable compounds as a colourless oil (16.00 mg, 40 %, (±)-**76a** / (±)-**87a** / **88a**: 56 %/39 %/5 %).

2-phenyl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.06 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^3), 5.20 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H^1), 5.27 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.7$ Hz, H^1), 5.43 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^4), 5.01 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 6.93-6.99 (m, 2H, H^{ar}), 7.13-7.15 (m, 1H, H^{ar}), 7.22-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.33-7.47 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 56.27 (C3), 89.80 (C4), 109.64 (C6), 117.93 (C1), 120.93 (C8), 124.83 (C7), 125.86 (C12), 128.13 (C9 or C14), 128.59 (C13), 128.78 (C9 or C14), 129.22 (C10), 137.11 (C2), 140.50 (C11), 159.30 (C5).

2-phenyl-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-87a)

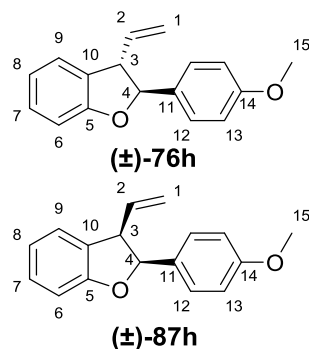
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.34 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, H^3), 4.94 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, H^1), 5.04 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H^1), 5.30 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 5.91 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, H^4), 6.93-6.99 (m, 2H, H^{ar}), 7.13-7.15 (m, 1H, H^{ar}), 7.22-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.33-7.47 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 51.67 (C3), 87.27 (C4), 109.55 (CH), 116.79 (C1), 125.65 (CH), 126.49 (CH), 127.68 (CH), 128.17 (CH), 128.48 (CH), 128.53 (CH), 128.75 (CH), 129.08 (C), 133.68 (C2), 133.83 (C2), 136.15 (C), 137.15 (C), 137.24 (C), 137.97 (C), 159.63 (C5).

5-phenyl-2,5-dihydrobenzo[*b*]oxepine (88a)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.62 (dddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, H^3), 4.72 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, H^3), 4.86-4.89 (m, 1H, H^{10}), 5.69-5.73 (m, 1H, H^2), 6.08-6.11 (m, 1H, H^1), 6.93-6.99 (m, 2H, H^{ar}), 7.13-7.15 (m, 1H, H^{ar}), 7.22-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.33-7.47 (m, 5H, H^{ar}).

Compounds ((±)-76h) and ((±)-87h) and (88h)



$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$
 MW = 252.31 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 80 %

By using general procedure: Mixture of (±)-86qh and (±)-75qh (87.00 mg, 0.32 mmol, 1.00 eq), PPh_3 (0.10 g, 0.40 mmol, 1.25 eq) and DIAD (80.00 μL , 0.40 mmol, 1.25 eq) in THF (3.0 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford a mixture of three unseparable compounds as a colourless oil (65.00 mg, 80 %, (±)-76h / (±)-87h / 88h: 94 %/1 %/5 %).

2-(4-methoxyphenyl)-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-76h)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.85 (s, 3H, H^{15}), 4.06 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^3), 5.21 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.8$ Hz, H^1), 5.26 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.5$ Hz, H^1), 5.38 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^4), 5.99 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, H^2), 6.91 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H^6), 6.94-6.98 (m, 2H, H^{13}), 7.14-7.15 (m, 2H, H^{ar}), 7.22-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.40 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^{12}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 55.32 (C15), 56.10 (C3), 89.92 (C4), 109.64 (C6), 114.03 (C13), 117.94 (C1), 120.87 (CH), 124.80 (CH), 127.48 (C12), 128.77 (CH), 129.42 (C10), 132.37 (C11), 137.05 (C2), 159.28 (C5 or C14), 159.61 (C5 or C14).

2-(4-methoxyphenyl)-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran ((±)-87h)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.84 (s, 3H, H^{15}), 4.30 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^3), 4.97 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.4$ Hz, H^1), 5.05 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 0.9$ Hz, H^1), 5.26-5.30 (m, 1H, H^2), 5.86 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, H^4), 6.89-6.90 (m, 2H, H^{ar}), 6.94-6.98 (m, 2H, H^{13}), 7.20-7.23 (m, 1H, H^{ar}), 7.40 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^{12}).

5-(4-methoxyphenyl)-2,5-dihydrobenzo[*b*]oxepine (88h)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 3.82 (s, 3H, H^{15}), 4.62 (dddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, H^3), 4.72 (ddd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, H^3), 4.83 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^{10}), 5.69 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^2), 6.07 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, H^1), 6.94-6.98 (m, 2H, H^{13}), 7.01-7.05 (m, 2H, H^{ar}), 7.09 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H^5), 7.20-7.26 (m, 1H, H^{ar}), 7.35 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^{12}).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 275.1042, found m/z 275.1039.

Chapitre 4 :

**Application de la séquence
isomérisation/allylboration à la synthèse
de molécules naturelles**

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que l'accès au motif 2,3-dihydrobenzofurane était possible *via* une séquence métathèse/isomérisation/allylboration à partir d'un allylbenzène convenablement fonctionnalisé. Ce squelette est particulièrement intéressant puisqu'il est contenu dans certaines molécules naturelles qui présentent des activités biologiques.¹⁻³ Aussi, nous avons voulu évaluer notre stratégie en préparant différentes molécules telles que l'(\pm)-alcool dihydrodéhydrodiconiféryl, l'(\pm)-alcool-3-O-deméthyl dihydrodéhydrodiconiféryl ou encore la (\pm)-Décursivine (Figure 32).

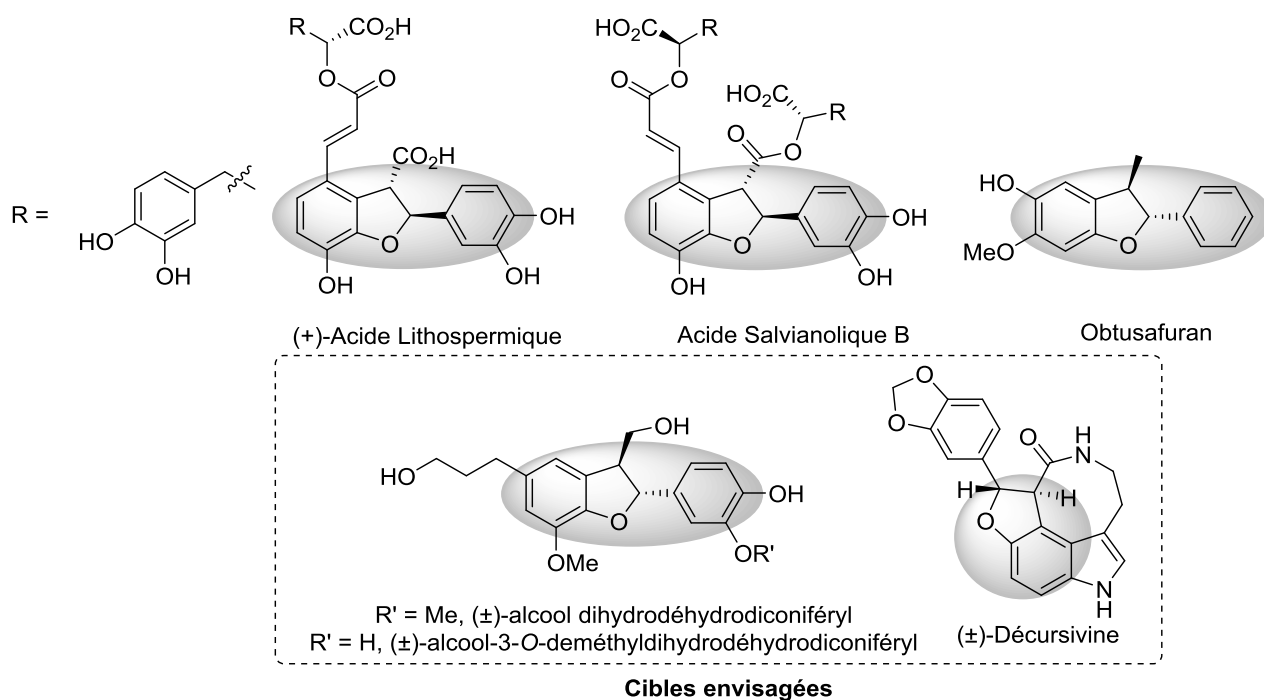


Figure 32 : Quelques exemples de molécules naturelles possédant un motif 2,3-dihydrobenzofurane

1 Synthèse totale de l'(\pm)-alcool dihydrodéhydrodiconiféryl et un de ses analogues

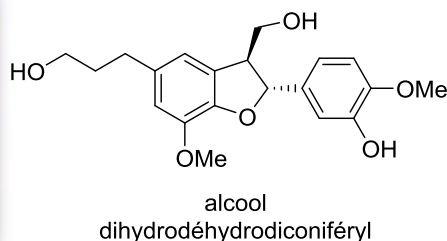


Figure 33 : La molécule naturelle et sa plante d'origine

L'alcool dihydrodéhydrodiconiféryl appartient à la famille des lignanes. Ces molécules possèdent de nombreux intérêts biologiques telles que des activités anti-tumorales, anti-parasitaires ou encore anti-oxydantes.^{4,5}

L'alcool dihydrodéhydrodiconiféryl a été isolé pour la première fois en 2003 à partir de la *lawsonia alba*

(Figure 33).⁶ Cette plante présente de multiples propriétés. Elle est mieux connue du grand public sous le terme de Henné qui sert notamment à teindre la peau et les cheveux. A l'origine, l'alcool dihydrodéhydrodiconiféryl était appelé lawsonicin mais la structure attribuée à l'époque s'est avérée erronée. Par la suite, de nombreuses sources naturelles ont été identifiées.⁷

Nous rapporterons dans un premier temps les synthèses existantes. Dans un second temps, nous étudierons la synthèse que nous avons proposée. Nous examinerons aussi la synthèse d'un analogue de l'alcool dihydrodéhydrodiconiféryl.

1.1 Synthèse totale de l'alcool dihydrodéhydrodiconiféryl dans la littérature

Une des premières synthèses totales de cette cible a été réalisée avant même qu'elle ne soit découverte dans la nature. En 1999, Pieters *et al.* s'inspirent du mécanisme naturel de formation de lignanes (*i.e.* la dimérisation oxydante). Le couplage de deux molécules d'ester méthylique d'acide dérivé de l'acide fêlurique en présence d'Ag₂O fournit le squelette dihydrobenzofurane avec une configuration relative *Trans* entre les deux centres stéréogènes. La double liaison résiduelle est hydrogénée sous pression d'hydrogène en présence de Pd/C. Une dernière étape de réduction transforme l'ester en alcool avec un rendement satisfaisant. Cette synthèse en 4 étapes possède néanmoins quelques points faibles : la fonctionnalisation du produit obtenu est forcément symétrique et une version asymétrique est difficilement envisageable (Schéma 142).⁴

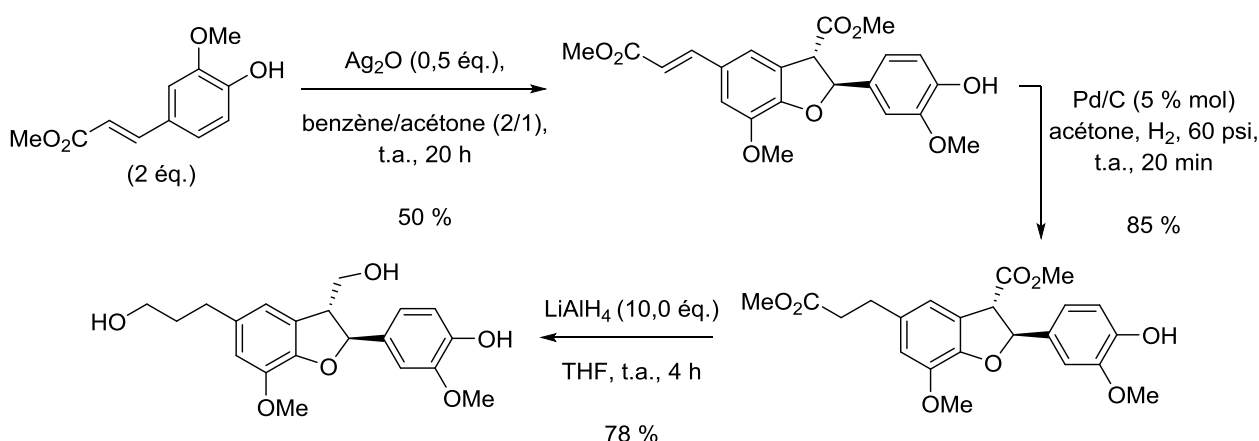


Schéma 142 : Synthèse par dimérisation oxydante

Une deuxième voie de synthèse est publiée en 2005 par l'équipe de Rodríguez-Guarcía.⁸ L'étape clef de cette synthèse élégante est une réaction de Sakurai-Hosomi (une réaction entre un allylsilane et un aldéhyde en présence d'acide de Lewis). Leur synthèse commence par l'hydroboration de l'eugénol qui fournit préférentiellement l'alcool terminal avec un rendement de 84 %. L'alkylation du phénol par du bromure d'allyle suivie d'un réarrangement de Claisen conduisent à l'allylbenzène correspondant. La migration de la double liaison terminale est réalisée en condition basique avec un rendement de 69 %. Le groupement hydroxyle est ensuite protégé sélectivement par un groupement pivaloyle avec un rendement de 83 %. Le phénol est silylé avec du chlorure d'allyldiméthylsilane puis une réaction de RCM en présence de catalyseur de Grubbs II fournit l'allylsilane avec un rendement satisfaisant. La réaction de Sakurai-Hosomi avec des aldéhydes judicieusement choisis conduit au squelette dihydrobenzofurane sous la forme d'un mélange *Cis* et *Trans* de diastéréoisomères. Ces derniers sont difficilement séparables. Les formations du diol puis de l'aldéhyde par coupure oxydante de l'alcène sont réalisées avec de bons rendements. Une dernière étape de réduction permet de cliver les groupements pivaloyles et par la même occasion permet de réduire l'aldéhyde en alcool. L'(\pm)-alcool dihydrodéhydrodiconiféryl est ainsi obtenu en 11 étapes à partir de l'eugénol avec un rendement global de 16 % (Schéma 143).

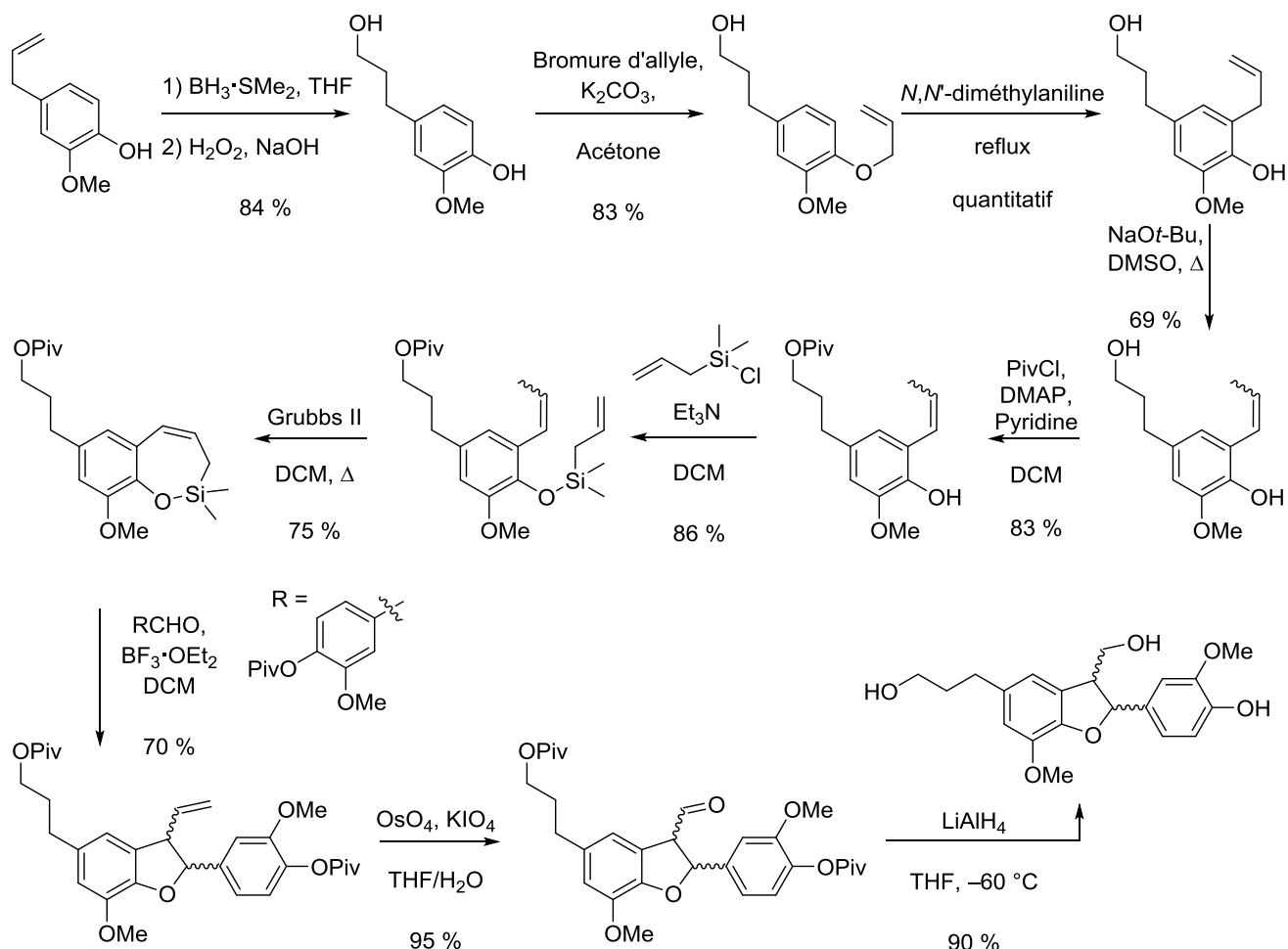


Schéma 143 : Synthèse totale *via* une réaction de Sakurai-Hosomi

En 2006, le même groupe propose une autre voie de synthèse dont l'étape clef est cette fois une réaction d'insertion C–H intramoléculaire.⁹ De la même manière que la synthèse précédente, l'hydroboration de l'eugénol suivie d'une alkylation de la fonction phénol conduit au réactif de départ. Une protection sélective du groupement hydroxyle avec un rendement de 79 % suivi d'un réarrangement de Claisen permet d'isoler l'allylbenzène correspondant avec un bon rendement. Il s'en suit une substitution nucléophile entre le phénol et l'iodure de benzyle correctement substitué avec un rendement de 74 %. L'étape suivante est une ozonolyse oxydante qui forme l'ester dans des conditions particulières avec des rendements corrects. L'addition subséquente du groupement diazo s'est révélée plus difficile, les conditions optimisées requièrent de l'azide 4-acétamidobenzènesulfonyl (*p*-ABSA) avec du DBU dans le chloroforme pour isoler le produit diazoté avec un rendement modéré de 27 %. Ce faible rendement a été expliqué par la présence de la chaîne aliphatique à proximité. L'insertion C–H se fait avec un catalyseur chiral au rhodium ($\text{Rh}_2[(S)\text{-DOSP}]_4$) et bien que les rendements obtenus soient excellents, un mélange *Cis/Trans* est observé avec un ratio 3/1 et les excès énantiomériques obtenus sont faibles. Comme précédemment, une réduction au LiAlH_4 clôt la synthèse avec un rendement de 81 %. L'alcool dihydrodéhéydrodiconiféryl est ainsi obtenu en 9 étapes à partir de l'eugénol avec un rendement global de 7 % (Schéma 144).

Il faut noter cependant que cette équipe est parvenue à épimériser le diastéréoisomère *Cis* en *Trans* par l'action du méthylate de sodium. Pour introduire la chaîne aliphatique, un couplage de Sonogashira est effectué suivi d'une hydrogénation. Après réduction de l'ester avec du LiAlH_4 , l'alcool dihydrodédihydrodiconiféryl est obtenu en 11 étapes à partir du 5-bromo-2-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde avec un rendement global de 22 %. Cette dernière étape de réduction provoque une épimérisation, un mélange *Cis/Trans* est obtenu (Schéma 145).

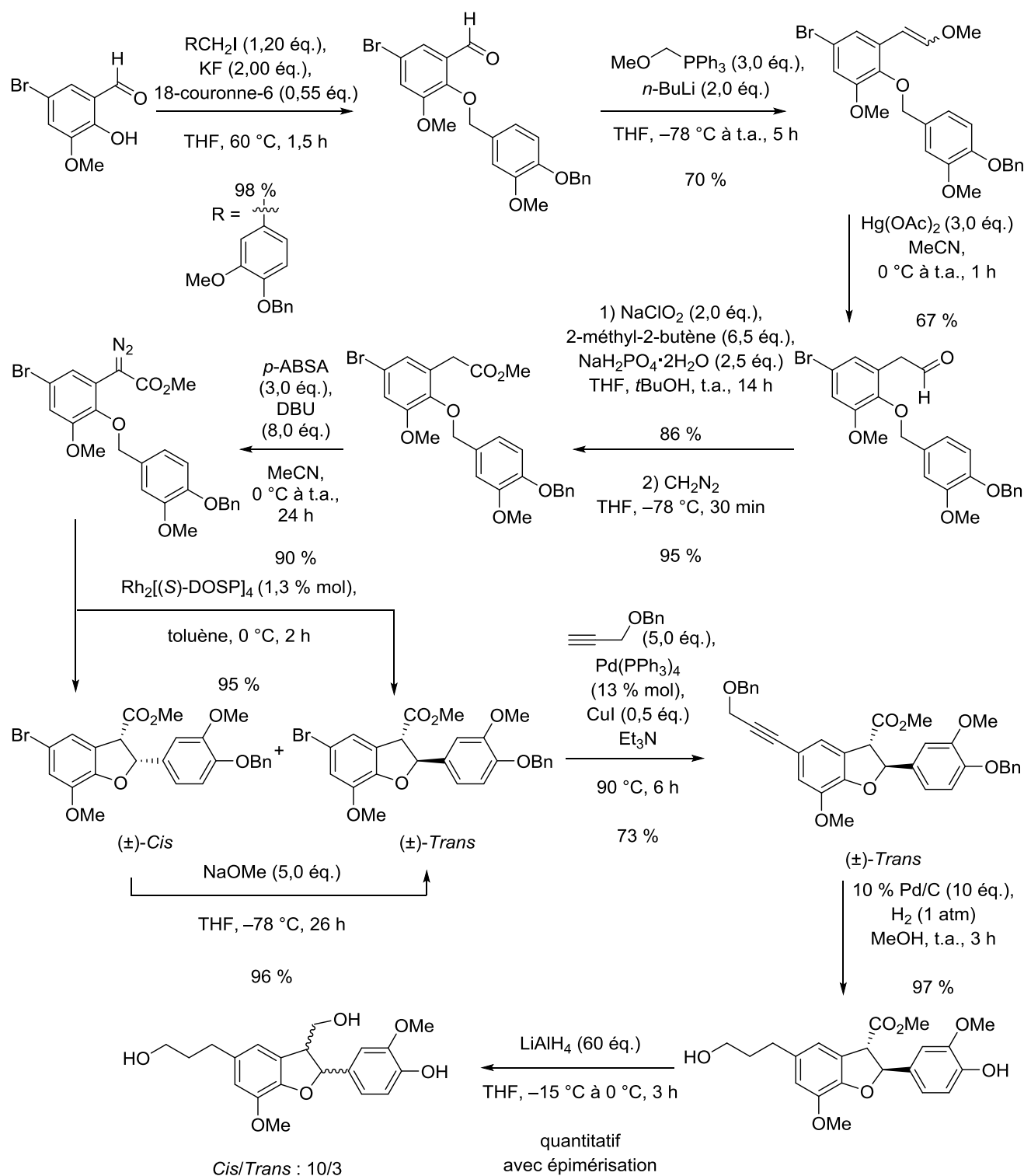


Schéma 145 : Variante de l'insertion C-H décrite en 2010

1.2 Nos travaux

L'étape clef de notre synthèse est la suite de réactions que nous avons mise au point au Chapitre 3 *i.e.* la métathèse/isomérisation/allylboration. Pour ce faire, le début de la synthèse sera fortement inspiré de la synthèse publiée en 2006 par l'équipe de Rodríguez-Guarcía. Ainsi, l'hydroboration de l'eugénol suivie de l'alkylation du phénol et d'un réarrangement de Claisen permettrait d'accéder à un allylbenzène fonctionnalisé. Deux protections sélectives successives prépareraient l'allylbenzène avant la réaction de métathèse croisée. La métathèse avec le vinyle pinacol boronate suivie de l'isomérisation/allylboration avec un aldéhyde dérivant de la vanilline conduiraient à l'alcool homoallylique. Une déprotection puis une réaction de Mitsunobu permettraient de construire le squelette dihydrobenzofurane. L'aldéhyde correspondant serait obtenu après la formation du diol suivi d'une coupure oxydante. Une réduction finale aboutirait à la molécule désirée (Schéma 146).

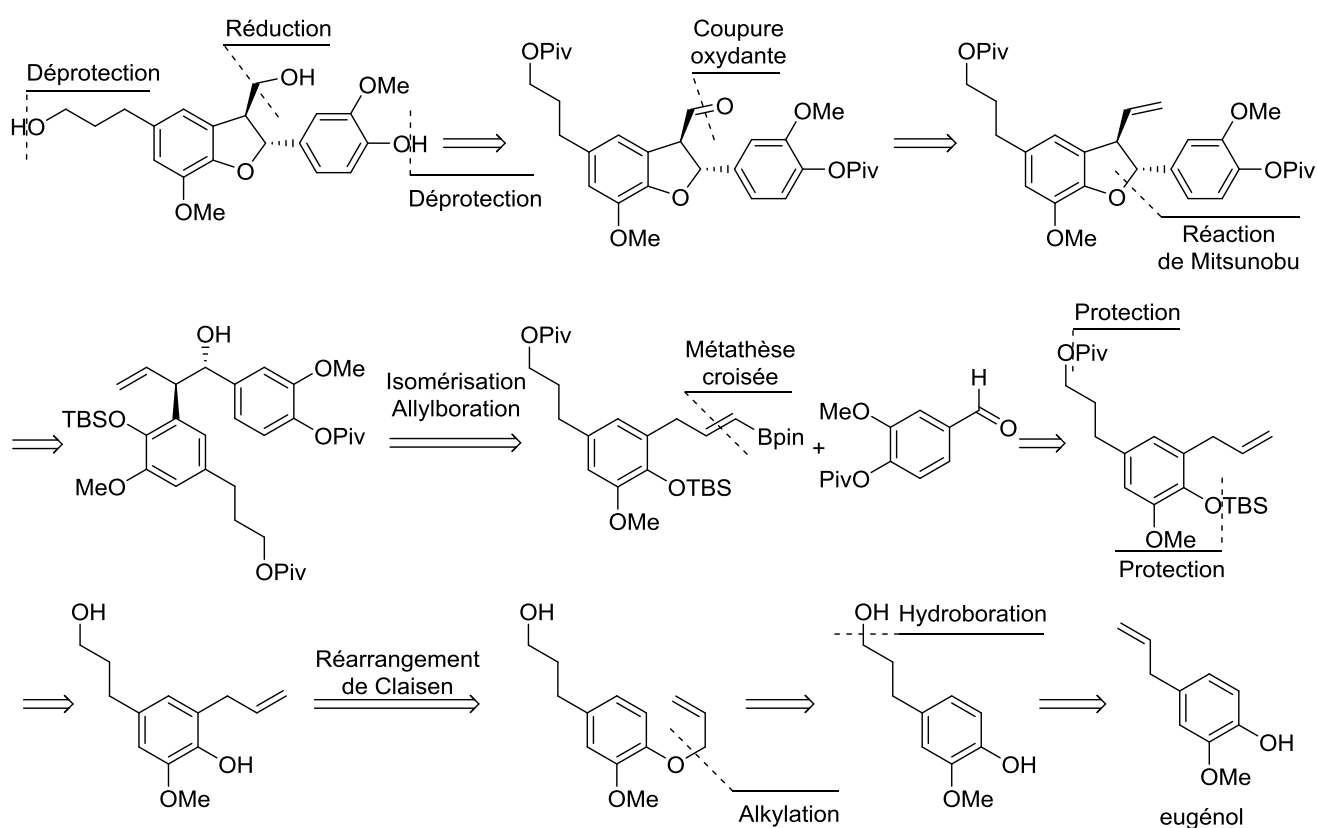


Schéma 146 : Analyse rétro synthétique de notre synthèse de l'alcool dihydrodéhédrodiconiféryl

Nous envisageons une synthèse en 13 étapes linéaires à partir de l'eugénol. Elle n'est certes pas la plus efficace de ce point de vue mais possède des avantages non négligeables :

- L'aldéhyde qui est utilisé lors de l'allylboration peut être avantageusement échangé par un autre. De la diversité peut donc être introduite à un stade avancé de la synthèse.
- Il est possible de former sélectivement un motif dihydrobenzofurane avec une configuration relative entre les deux centres stéréogènes exclusivement *Trans*. Les autres synthèses décrites conduisent à un mélange de diastéréoisomères.
- Il est possible de construire un 2,3-dihydrobenzofurane énantiomériquement enrichi par le biais d'une allylboration asymétrique. A ce jour, aucune synthèse énantiosélective efficace de l'alcool dihydrodéhédrodiconiféryl n'a été réalisée ce qui rend ce dernier avantage crucial.

La synthèse commence donc par l'hydroboration de l'eugénol avec du $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$. Un mélange d'alcool primaire (**92**) et secondaire (**92'**) est observé avec un ratio 9/1. L'usage d'un autre agent d'hydroboration comme par exemple le 9-BBN a été rapporté comme étant inefficace pour améliorer ce ratio.⁸ Le rendement obtenu est de 80 % mais les deux alcools sont très difficilement séparables. Le mélange est ensuite engagé dans une réaction d'alkylation avec du bromure d'allyle. La réaction est quantitative mais la séparation des phénols alkylés demeure difficile ce qui explique le rendement modéré en produit désiré (Schéma 147).

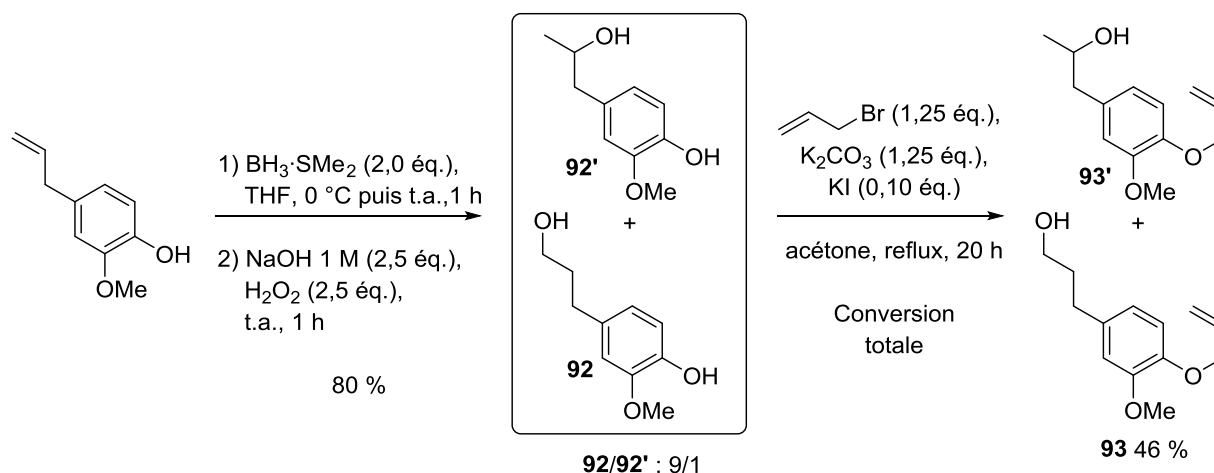


Schéma 147 : Hydroboration de l'eugénol suivie de l'alkylation de la fonction phénol

Le réarrangement de Claisen dans des conditions drastiques permet d'isoler le dérivé de l'allylbenzène **94** avec un rendement modéré. L'introduction d'un groupement pivaloyle sur la fonction hydroxyle est réalisée sélectivement avec un excellent rendement (Schéma 148).

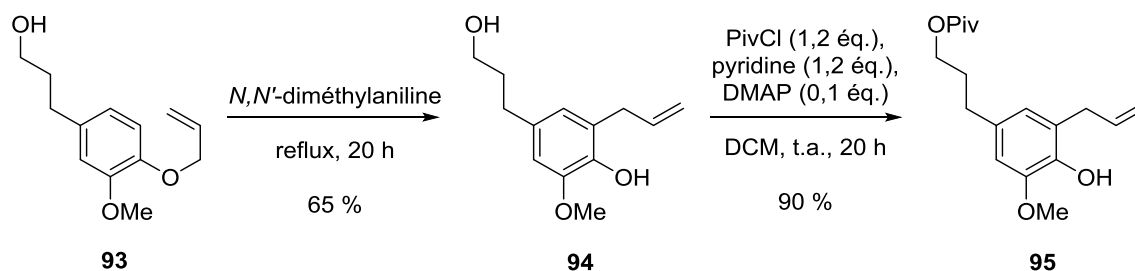


Schéma 148 : Réarrangement de Claisen suivie de la protection de la fonction hydroxyle

La protection du phénol **95** par un groupement TBS est réalisée dans des conditions douces avec un rendement très satisfaisant. La réaction de métathèse croisée permet d'isoler l'alkényle boronate **97** – intermédiaire clef de notre synthèse – avec un rendement de 75 % et un ratio *E/Z* de 92/8 (Schéma 149).

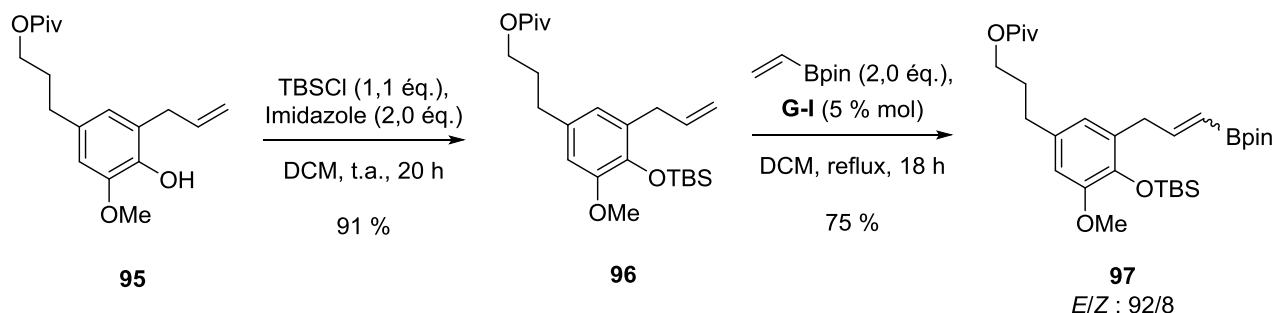


Schéma 149 : Synthèse de l'alkényle boronate 97

La réaction d'isomérisation catalysée avec l'[(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] permet de former l'allylboronate de configuration *E* avec une conversion de 95 %. L'aldéhyde correctement fonctionnalisé est ensuite ajouté dans le milieu après deux heures de réaction. Dans le cas présent, deux aldéhydes ont été préparés (**99a** et **99b**), le premier est issu de la protection de la vanilline par un groupement pivaloyle et permettra la synthèse de l'alcool dihydrodéhédrodiconiféryl. Le second est issu du 3,4-dihydroxybenzaldéhyde et permettra d'exemplifier notre stratégie avec la synthèse d'un analogue. Les temps de réaction pour les réactions d'allylboration sont relativement longs mais sont nécessaires puisque les aldéhydes utilisés sont peu réactifs. La diastéréosélectivité obtenue au niveau de l'alcool homoallylique est exclusivement *Anti* comme attendu (Schéma 150). Il faut noter que l'aldéhyde utilisé et l'alcool homoallylique obtenu ont souvent des polarités très proches, ils sont donc difficiles à séparer mais cette purification est nécessaire comme indiqué par la suite.

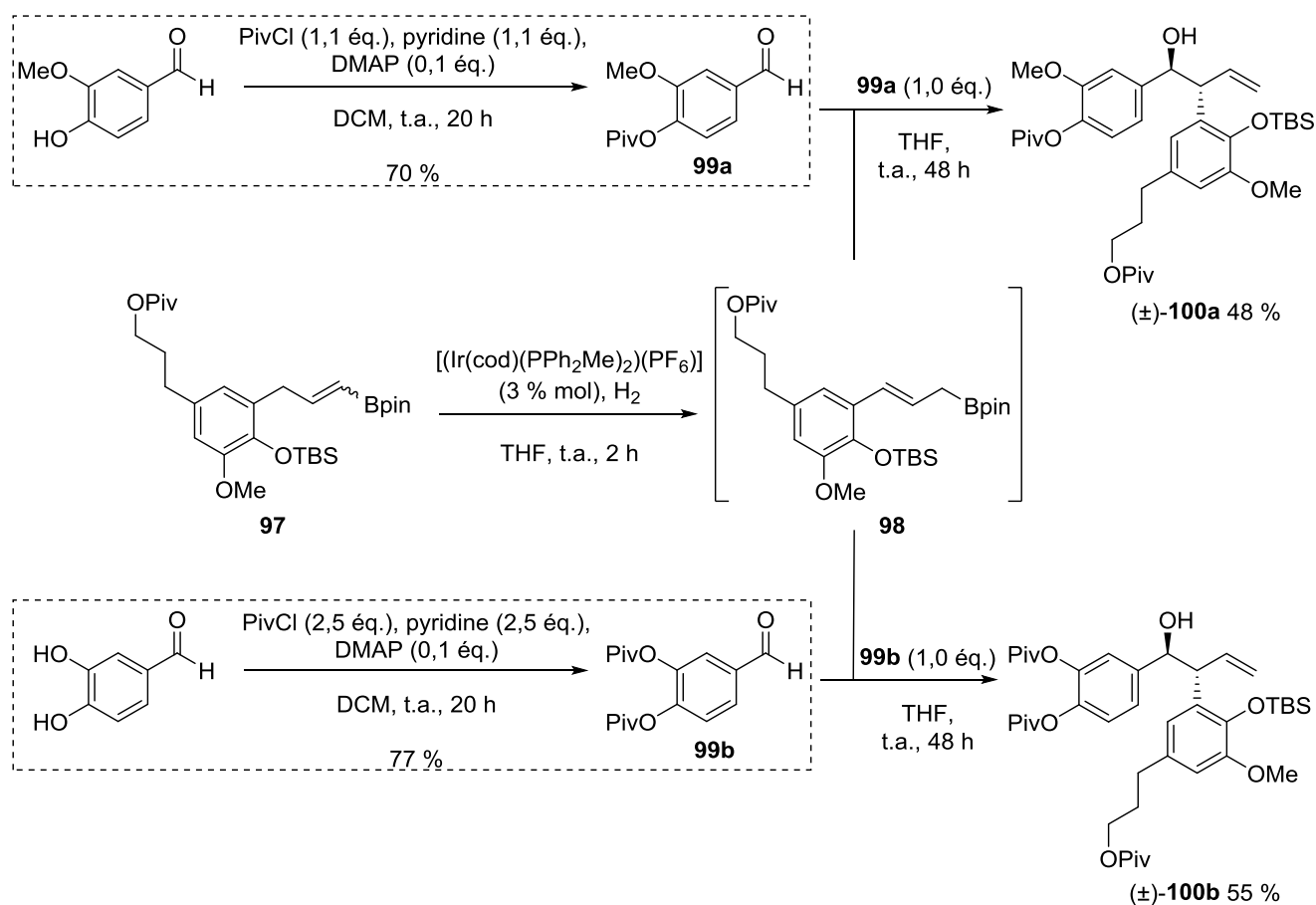


Schéma 150 : Synthèse racémique des alcools homoallyliques

L'étape suivante est une déprotection du groupement TBS par l'action de TBAF. Pour ce faire, l'alcool homoallylique doit absolument être pur. Dans le Chapitre 3, il nous est parfois arrivé de déprotéger le phénol en présence de restes d'aldéhyde car l'alcool et l'aldéhyde en excès sont souvent difficiles à séparer. Dans ce cas précis, une réaction secondaire non désirée se produit. Un second groupement pivaloyl, provenant de l'aldéhyde en excès, est introduit sur l'alcool homoallylique obtenu et conduit à l'ester **101** (Schéma 151).

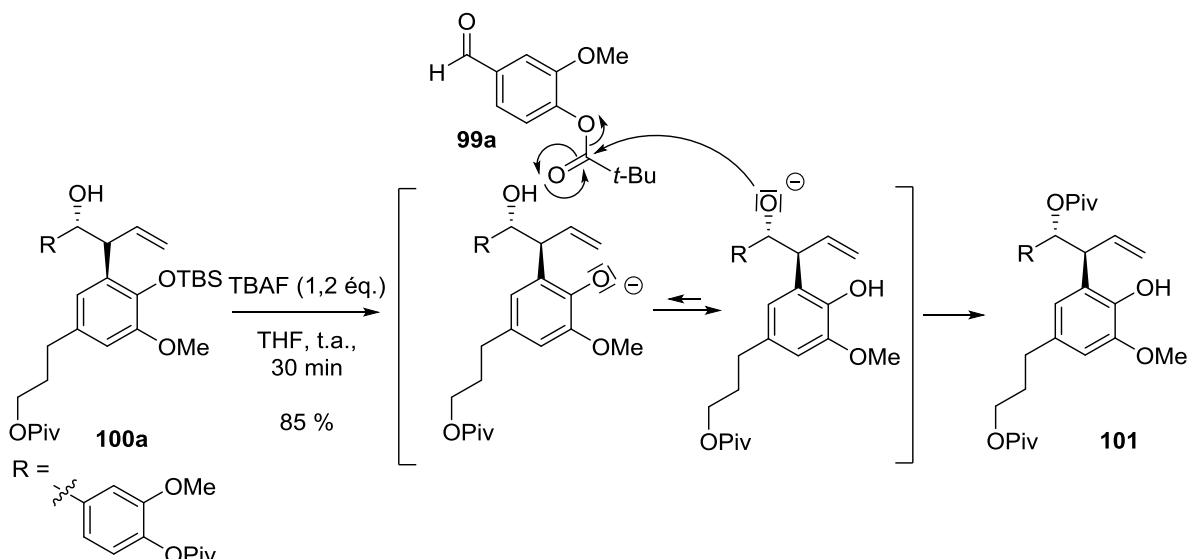


Schéma 151 : Formation d'un produit secondaire

Une fois les alcools homoallyliques purifiés de manière très minutieuse, la déprotection du groupement TBS avec du TBAF est réalisée avec d'excellents rendements. La réaction de Mitsunobu intramoléculaire permet d'isoler les 2,3-dihydrobenzofuranes (\pm)-**103** avec de bons rendements et une diastéréosélectivité complète puisque seul l'isomère *Trans* est obtenu dans les deux cas (Schéma 152).

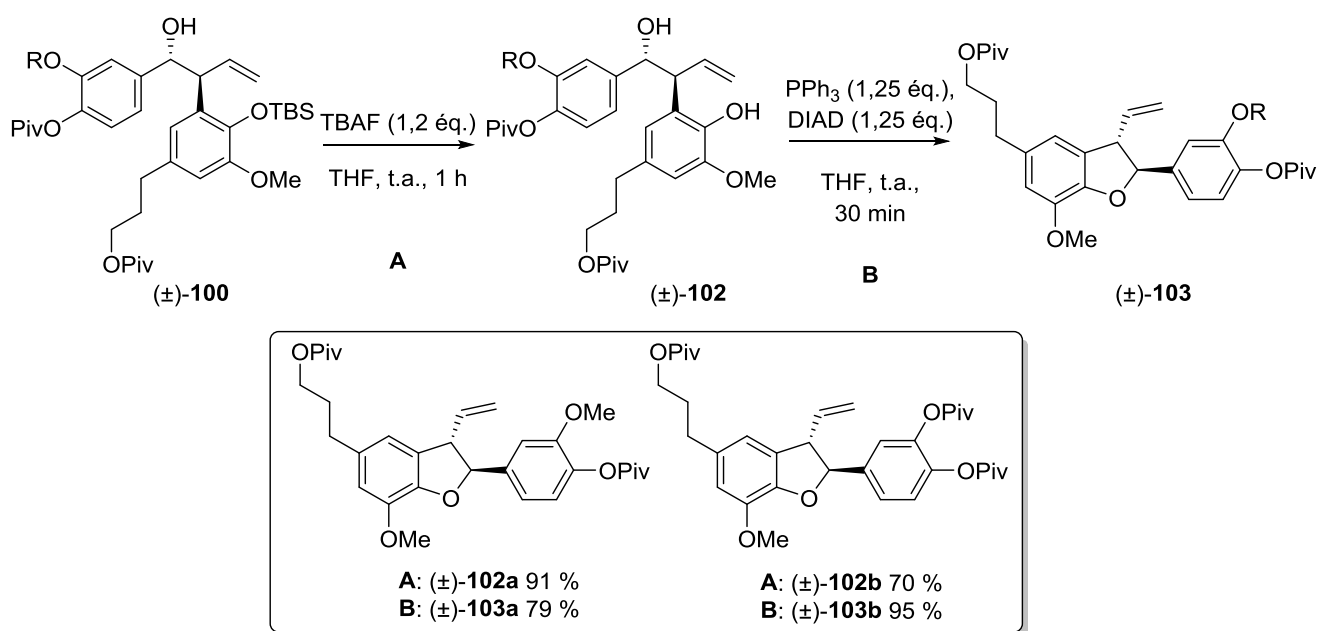


Schéma 152 : Obtention des cycles à 5 chaînons

La fonction aldéhyde est générée à partir de la double liaison par oxydation avec le tétraoxyde d'osmium suivie d'une coupure oxydante via un processus « one-pot » avec de très bonnes conversions. Les aldéhydes (±)-**104** sont utilisés sans purification ultérieure (Schéma 153).

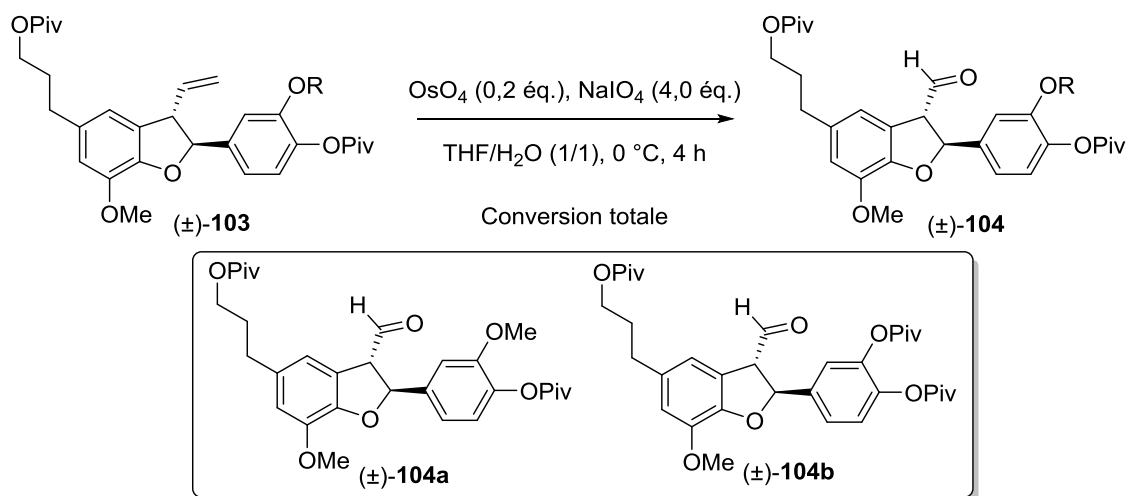


Schéma 153 : Synthèse de l'aldéhyde

Dans le cas de (±)-**104a**, la déprotection des groupements pivaloyles et la réduction de l'aldéhyde sont effectuées simultanément avec un large excès de LiAlH_4 . L'alcool dihydrodéhédrodiconiféryl en série racémique (±)-**105a** a ainsi été obtenu en 13 étapes à partir de l'eugénol avec un rendement global de 1,6 %. L'obtention de l'analogue dans les mêmes conditions n'a pas été possible. Le produit attendu est vraisemblablement très soluble dans l'eau grâce à sa partie biphenol, voire sous forme de sel avec l'aluminium. Une séquence en deux étapes a donc été envisagée. La réduction de l'aldéhyde par NaBH_4 fournit l'alcool L'alcool (±)-**106b**. Une hydrolyse basique conduit à la molécule finale qui a été observée en RMN ^1H . Malheureusement, lors de la purification, le produit a été perdu compte tenu de la faible quantité à purifier (Schéma 154).

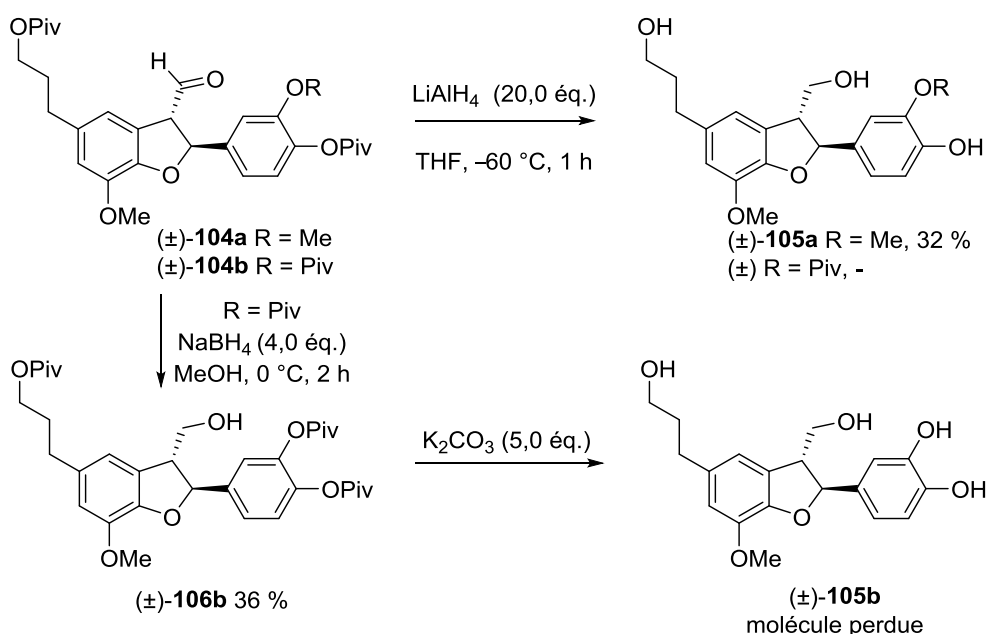


Schéma 154 : Dernière étape pour isoler les molécules désirées

Afin de développer une version énantiosélective de cette synthèse, la réaction d'allylboration de **98** a été réalisée à 0 °C en présence d'un acide phosphorique chiral, le (*S*)-TRIP-PA, comme précédemment décrit au Chapitre 3 de ce mémoire. Dans ces conditions, l'alcool homoallylique est obtenu avec un rendement de 41 % sur deux étapes (Schéma 155).

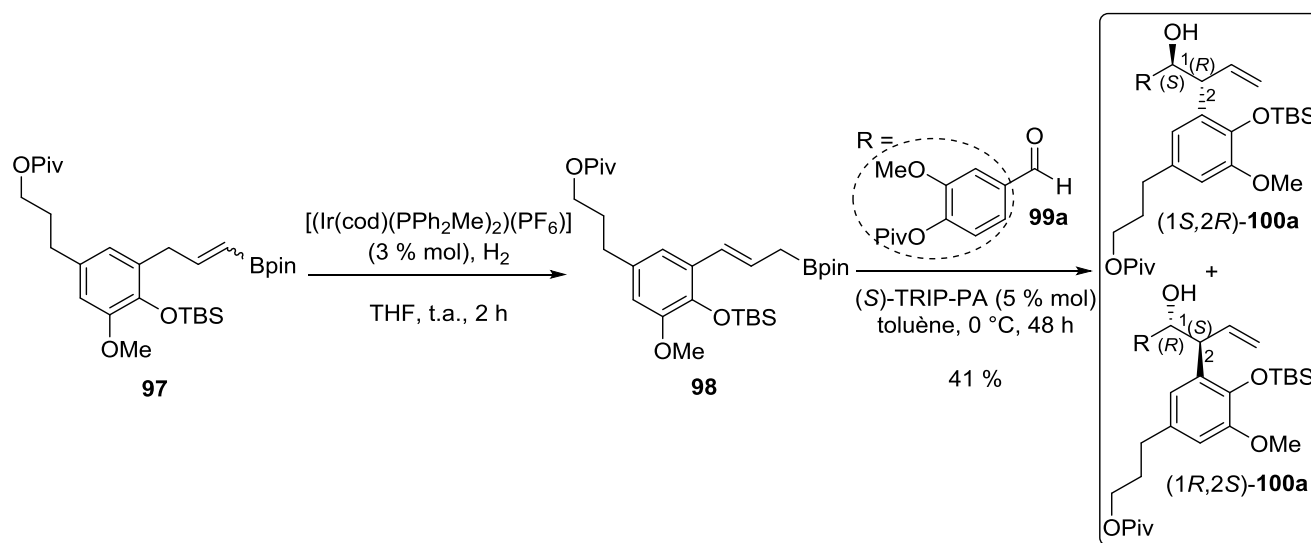


Schéma 155 : Premier essai d'allylboration en série énantio-enrichie

La mesure de l'e.r. est réalisée comme lors du Chapitre 3, par l'introduction d'un ester de Mosher sur l'alcool homoallylique obtenu. Les deux diastéréoisomères (*S*,1*S*,2*R*) et (*S*,1*R*,2*S*) ainsi formés sont facilement différenciés par RMN ^1H (Schéma 156).

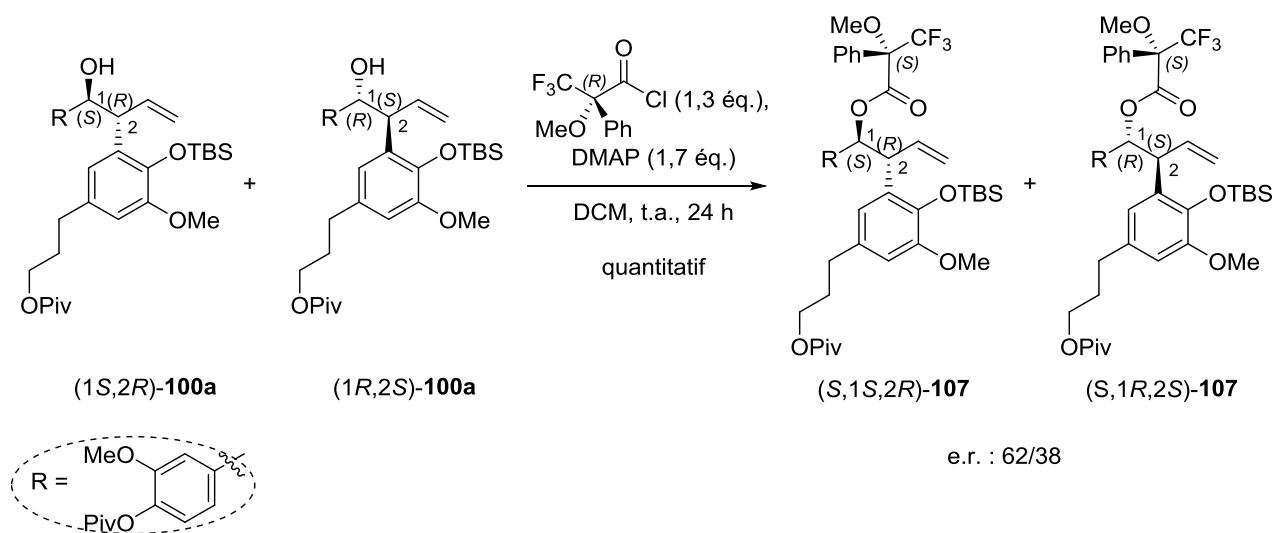


Schéma 156 : Mesure de l'e.r. par dérivatisation avec l'ester de Mosher

Un e.r. de 62/38 a été observé en faveur de l'énantiomère (*1S*,2*R*). Ce résultat moyen peut être imputé à l'encombrement stérique résultant du groupement TBS. En effet, une baisse de l'e.r. avait déjà été observée quand un substituant était positionné en *ortho* de l'allylboronate (Voir Chapitre 3).

Malheureusement par manque de temps en fin de thèse, il nous a été impossible de mener à bien une synthèse asymétrique jusqu'à son terme.

2 Vers une synthèse totale de la Décursivine

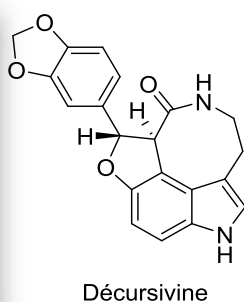


Figure 34 : La *Rhaphidophora decursiva* et la Décursivine

La Décursivine a été isolée pour la première fois en 2002 à partir du *Rhaphidophora decursiva*, une plante qui se trouve au Vietnam (Figure 34). La Décursivine a été identifiée comme étant active contre le parasite du paludisme.¹⁰ Cette molécule possède une structure moléculaire complexe, elle est constituée d'un squelette tétra-cyclique comprenant une fonction indole, un lactame à 8 chaînons et enfin un groupement dihydrobenzofurane. La possibilité de construire un squelette si compliqué *via* notre stratégie nous a semblé intéressant.

2.1 Synthèse totale dans la littérature

Après de nombreux travaux, Leduc et Kerr publient en 2007 la première synthèse totale.¹¹ Cette synthèse multi-étapes débute avec une réaction de Diels-Alder sur un dérivé de la quinone suivie d'une aromatisation avec du DBU. La fonction phénol ainsi générée est protégée avec un groupement pivaloyle. La formation du diol immédiatement suivie par la coupure oxydante fournit le di-aldéhyde qui se réarrange en indole en condition acide. La fonction aldéhyde de cet indole est oxydée puis estérifiée avec d'excellents rendements. Cet ester est engagé dans une réaction d'aldolisation avec le pipéronal afin de fournir un intermédiaire avancé de la synthèse. La formation du dihydrobenzofurane de configuration *Trans* est réalisée avec un large excès de DIBAL qui permet à la fois la déprotection du groupement pivaloyle et la réduction de l'ester en aldéhyde. L'intermédiaire dihydrobenzofurane est obtenu avec un bon rendement de 70 %.

L'oxydation de l'alcool suivie de l'estérification de l'acide obtenu permet de restaurer la fonction ester. Afin de fonctionnaliser la position 3 de l'indole, une déprotection a été réalisée pour augmenter la nucléophilie de cette position. La réaction entre l'ester et le 2-diméthylamino-1-nitroéthylène fournit le produit fonctionnalisé avec un rendement de 67 %. L'indole est ensuite de nouveau protégé et la double liaison précédemment introduite est réduite. La formation du lactame à 8 chaînons est réalisée sous micro-ondes. Une déprotection finale fournit la (±)-Décursivine. La molécule naturelle est obtenue en 18 étapes avec un rendement global de 3,7 % sous la forme d'un mélange racémique (Schéma 157).



Les équipes de Mascall et de Jia ont publié simultanément en 2011 deux synthèses quasi identiques de la (\pm)-Décursivine.^{12,13} Ces deux équipes ont adopté la même stratégie dont l'étape clef est une cyclisation photochimique. A titre d'exemple, nous présenterons la synthèse de Mascall. Une alkylation entre le bromure de piperonyle et le dichloroacétate d'isopropyle en présence d'une base forte conduit à la molécule dichlorée avec un bon rendement. Il s'en suit une saponification qui génère l'acide carboxylique après hydrolyse acide. Un couplage de type peptidique avec la sérotonine en présence de DPPA (azoture de diphénylphosphoryle) permet d'isoler avec un rendement très satisfaisant le précurseur de la molécule naturelle. Une réaction de photocyclisation clôt la synthèse, le 2,3 dihydrobenzofurane est généré avec une configuration *Trans* et un rendement de 72 %. La (\pm)-Décursivine est synthétisée en seulement 4 étapes à partir du bromure de piperonyle avec un rendement global de 53 % (Schéma 158).

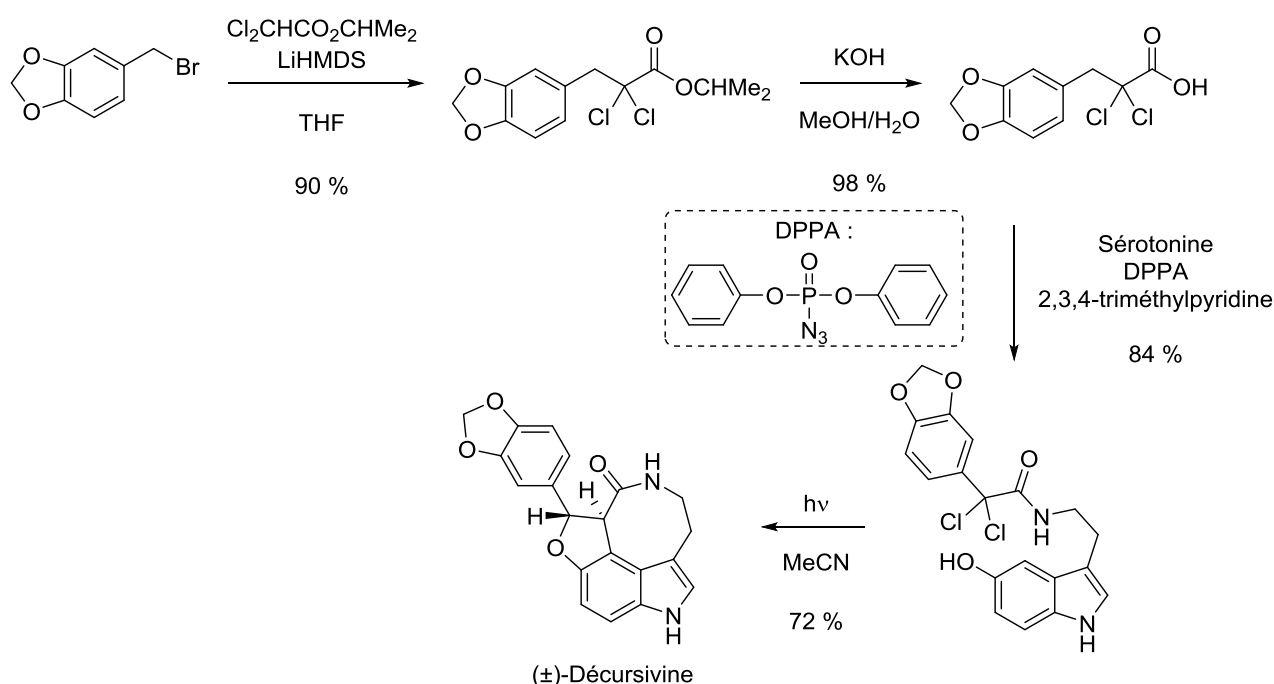


Schéma 158 : Synthèse de la (\pm)-Décursivine *via* une réaction de photocyclisation

Très récemment, Jia *et coll.* ont publié une version diastéréosélective de cette réaction de cyclisation photochimique.¹⁴ L'acide carboxylique nécessaire pour le couplage peptidique est synthétisé en 2 étapes à partir du bromure de piperonyle. L' α -amino acide utilisée est un dérivé chiral de la sérotonine. Le couplage peptidique permet d'isoler le précurseur de la Décursivine avec un rendement de 78 %. La formation du dihydrobenzofurane par réaction de photocyclisation fournit un mélange de diastéréoisomères. Le produit majoritaire est l'isomère *Cis*, il est épimérisé en milieu basique pour conduire à l'isomère *Trans*. Une décarboxylation fournit la (+)-Décursivine. L'autre énantiomère peut être obtenu selon le même procédé de décarboxylation pour conduire à la (-)-Décursivine (Schéma 159).

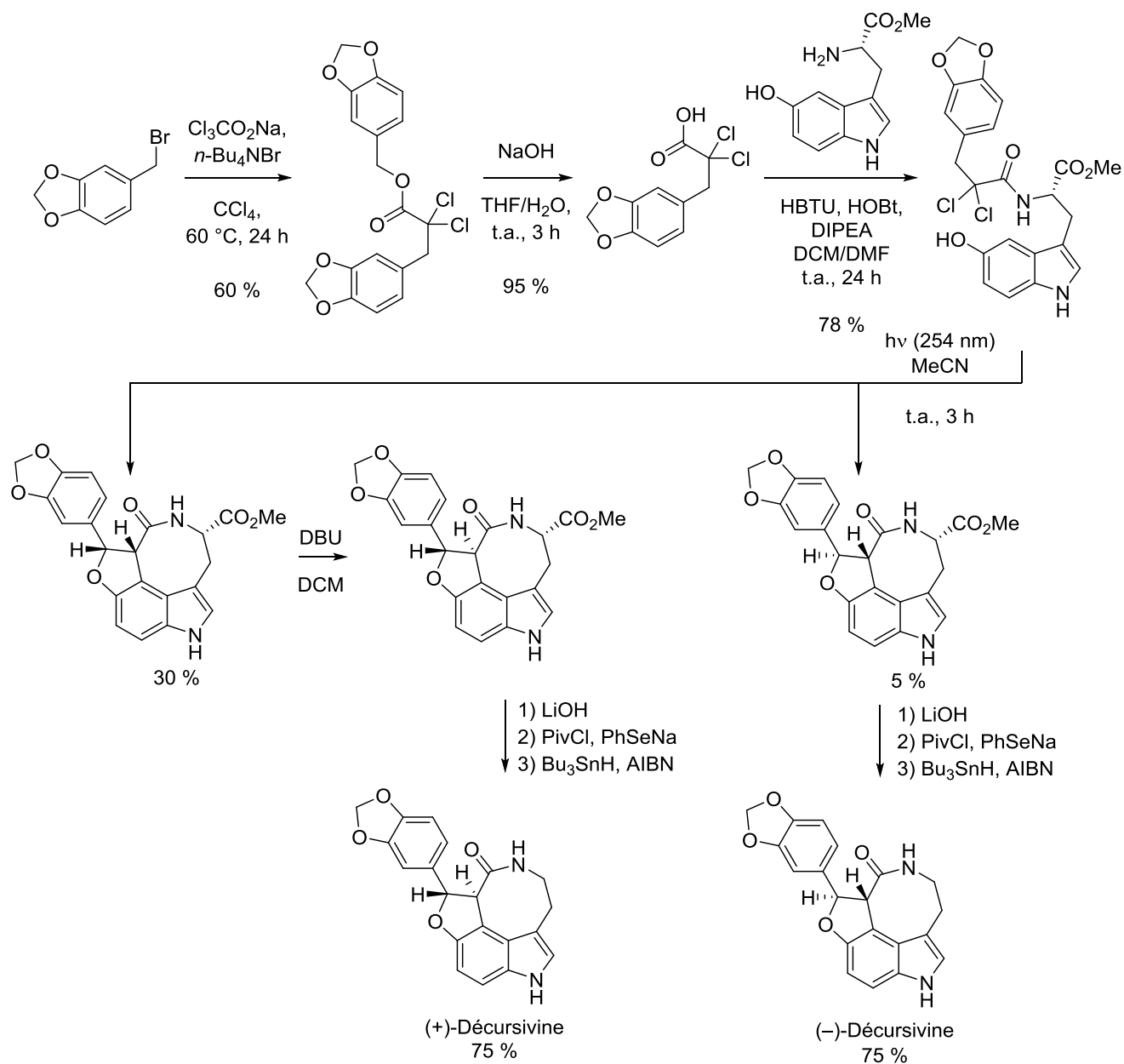


Schéma 159 : Première synthèse asymétrique

2.2 Nos travaux

Le principal avantage de notre synthèse est la possibilité de réaliser une allylboration de manière énantiosélective. Lorsque nous avons commencé ces travaux (fin 2012), aucune synthèse asymétrique n'avait alors été décrite dans la littérature. Différentes voies de synthèse ont été envisagées en fonction du composé de départ.

2.2.1 A partir de la sérotonine

La voie de synthèse envisagée débutera par la protection de l'amine primaire de la sérotonine par un groupement protecteur (Boc ou phthalide). Une alkylation du phénol par du bromure d'allyle et un réarrangement de Claisen fourniraient l'allylbenzène. La fonction hydroxyle serait alors protégée par un groupement silylé, et le groupement NH de l'indole par un groupement Boc. La métathèse croisée avec le vinyle pinacolboronate fournirait l'alkényleboronate qui, par le biais d'une séquence isomérisation/allylboration avec le pipéronal, conduirait à l'alcool homoallylique. Une déprotection du phénol suivie d'une réaction de Mitsunobu formera le 2,3-dihydrobenzofurane. La synthèse du diol à partir de l'oléfine terminale ainsi formée suivie d'une coupure oxydante et d'une oxydation permettrait d'obtenir l'acide carboxylique qui pourrait réagir par couplage peptidique avec l'amine primaire préalablement déprotégée. La synthèse que nous proposons comporte 16 étapes linéaires (Schéma 160).

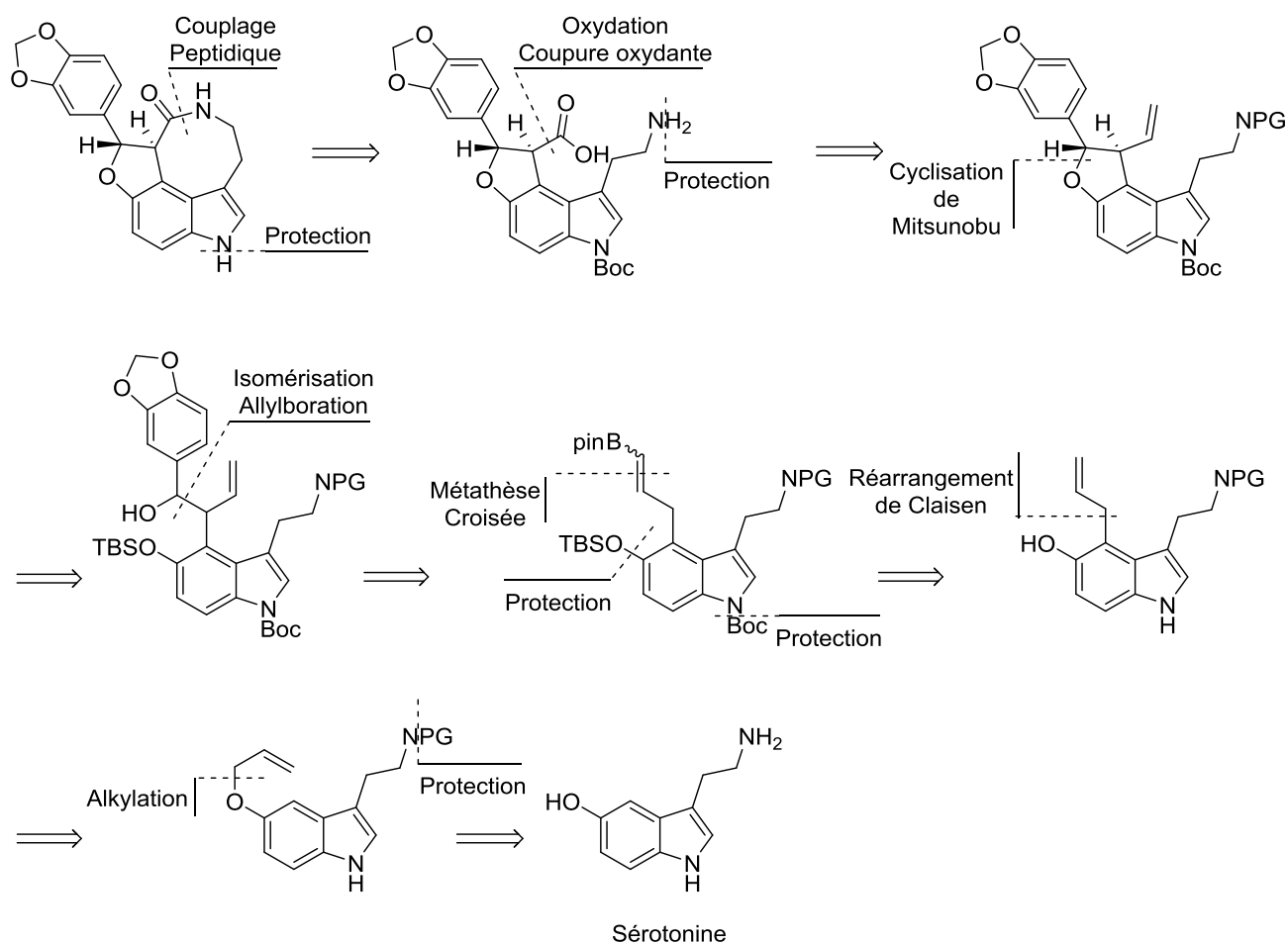
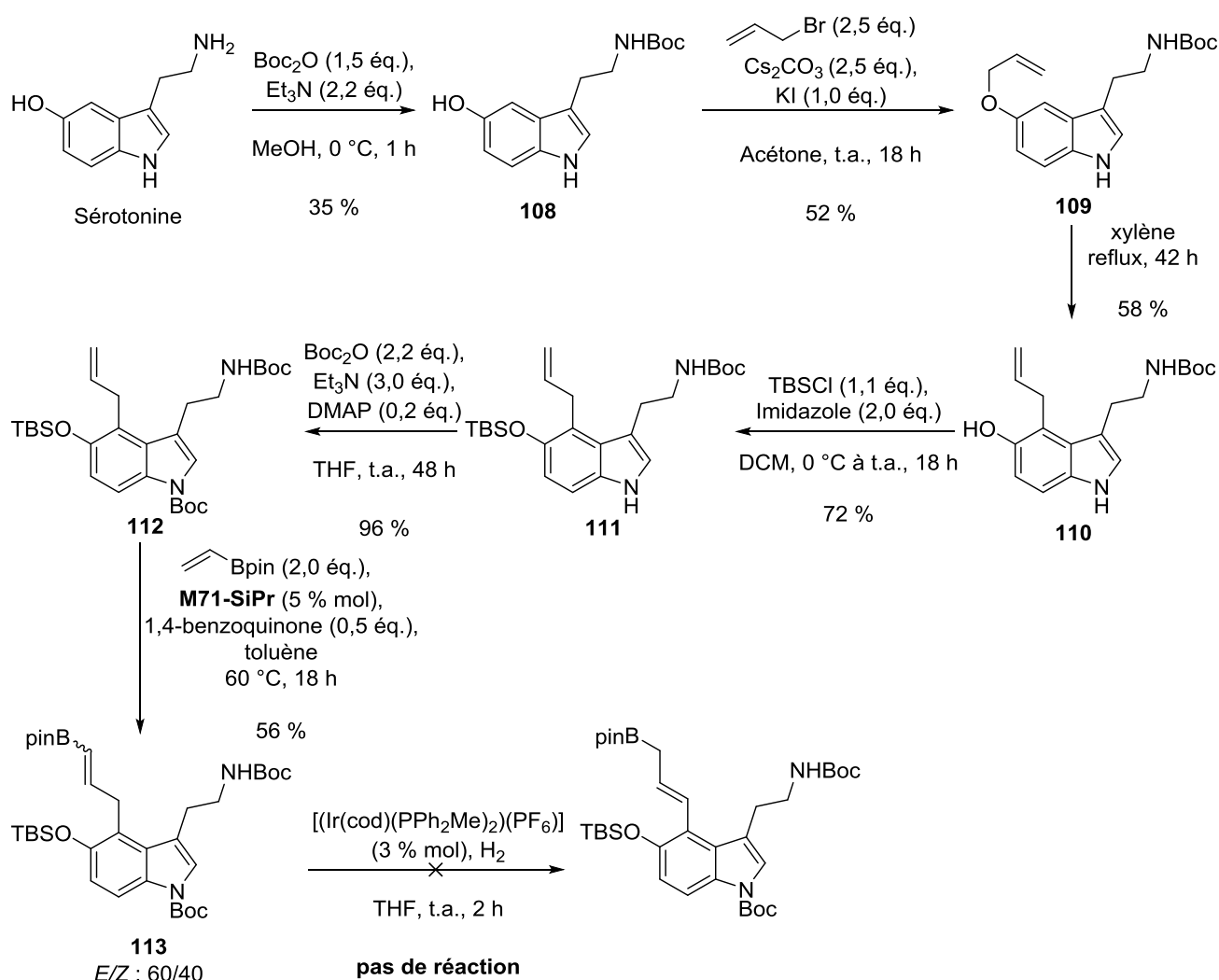


Schéma 160: Analyse rétro-synthétique

La synthèse débute par une protection sélective de l'amine primaire par un groupement Boc afin de pouvoir alkyler sélectivement la fonction phénol. L'alkylation avec le bromure d'allyle a lieu avec un rendement satisfaisant. Le réarrangement de Claisen sur des dérivés indoliques est décrit comme étant sélectif de la position 4.^{15,16} L'allylbenzène **110** est isolé avec un rendement modéré après 42 heures au reflux du xylène. Les protections des fonctions phénol et indole sont réalisées respectivement avec des rendements de 72 et 96 %. La métathèse croisée avec le vinyle pinacolboronate en présence de **M71-SiPr** permet d'isoler l'alkényle boronate **113** avec un rendement de 56 % et un rapport *E/Z* de 60/40. Aucun test de métathèse croisée avec **G-I** n'a été mené. En effet, nous avons utilisé les conditions les plus performantes afin d'accéder rapidement au vinylboronate **113** et vérifier la possibilité de l'étape clef d'isomérisation. L'utilisation de $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ ne permet pas de réaliser cette dernière étape. L'allylboronate n'est pas détecté en RMN ^1H (Schéma 161).



Sch\u00e9ma 161 : Isom\u00e9risation de l'alk\u00e9nyle boronate impossible

Pour expliquer l'absence d'isom\u00e9risation, nous avons \u00e9voqu\u00e9 deux raisons possibles :

- La pr\u00e9sence de la fonction amine secondaire **NHBoc** pourrait interf\u00e9rer avec le catalyseur.
- Une g\u00eane st\u00e9rique peut-\u00eatre g\u00e9n\u00e9r\u00e9e par le groupement **NHBoc**

Afin de vérifier la première des possibilités, nous avons adapté la séquence réactionnelle en protégeant la fonction amine primaire avec un autre groupement protecteur. Le groupement phthalide permet de procéder à une double protection. La nouvelle séquence réactionnelle est similaire. La première étape est une protection de l'amine primaire avec un très bon rendement. L'alkylation de la fonction phénol suivie du réarrangement de Claisen permet d'isoler l'allylbenzène **116** avec un rendement satisfaisant. Les protections des fonctions phénol et indole sont réalisées comme précédemment avec de bons rendements. Cependant, cette fois, c'est la métathèse croisée qui est l'étape limitante de la synthèse. L'alkényleboronate **119** n'est isolé qu'avec un rendement de 12 % et une sélectivité *E/Z* de 60/40. L'utilisation des catalyseurs de **G-I** ou de **M71-SiMes** (cf. Chapitre 1 pour la structure de ce catalyseur) ne permet pas d'observer une amélioration de ce résultat. Une réaction d'isomérisation a tout de même été menée sur le peu de vinylboronate isolé. Malheureusement, l'allylboronate n'est toujours pas observé dans le brut réactionnel (Schéma 162).

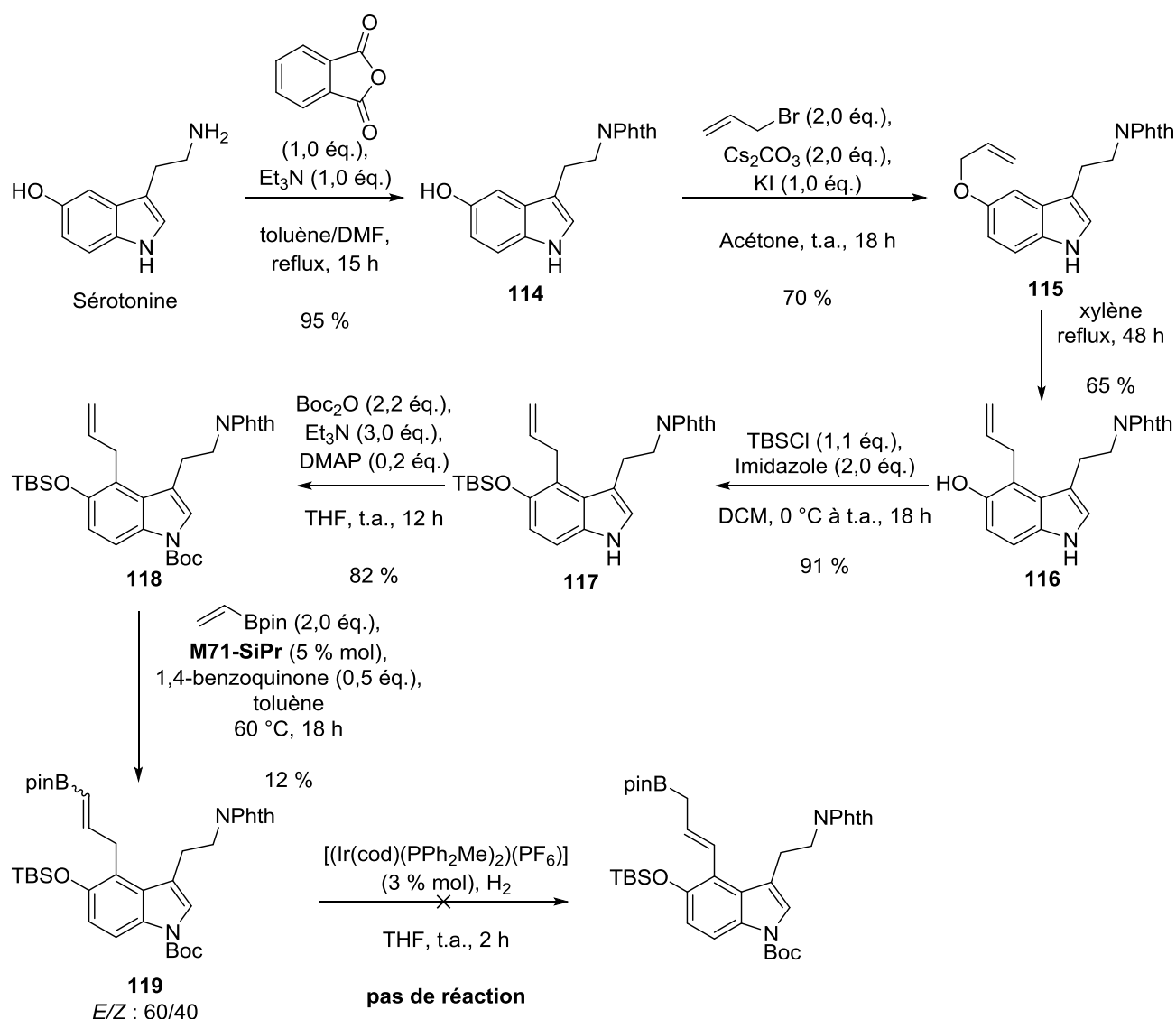


Schéma 162 : Deuxième voie de synthèse, la métathèse donne un rendement peu satisfaisant

L'encombrement stérique permet certainement d'expliquer ce résultat décevant. Pour contourner ce problème, nous avons imaginé une troisième voie de synthèse à partir d'un autre substrat de départ.

2.2.2 A partir du 5-hydroxyindole

L'introduction de la chaîne aliphatique en fin de synthèse permettrait de réaliser la séquence métathèse/isomérisation/allylboration sans gêne stérique. Pour ce faire, nous avons adapté notre synthèse pour débiter à partir du 5-hydroxyindole. Plusieurs étapes supplémentaires sont requises mais ces dernières ont déjà été rapportées par Leduc et Kerr sur les mêmes substrats.¹¹ Le schéma réactionnel est identique jusqu'à la cyclisation de Mitsunobu. Une fonction ester serait générée à partir de l'oléfine terminale au lieu d'un acide carboxylique comme dans la synthèse précédente. La chaîne serait introduite par réaction entre l'indole déprotégé et le 2-diméthylamino-1-nitroéthylène en conditions acides. La Décursivine pourrait être obtenue après une réduction de la double liaison, une transformation du groupement nitro en amine primaire et un couplage de type peptidique (Schéma 163).

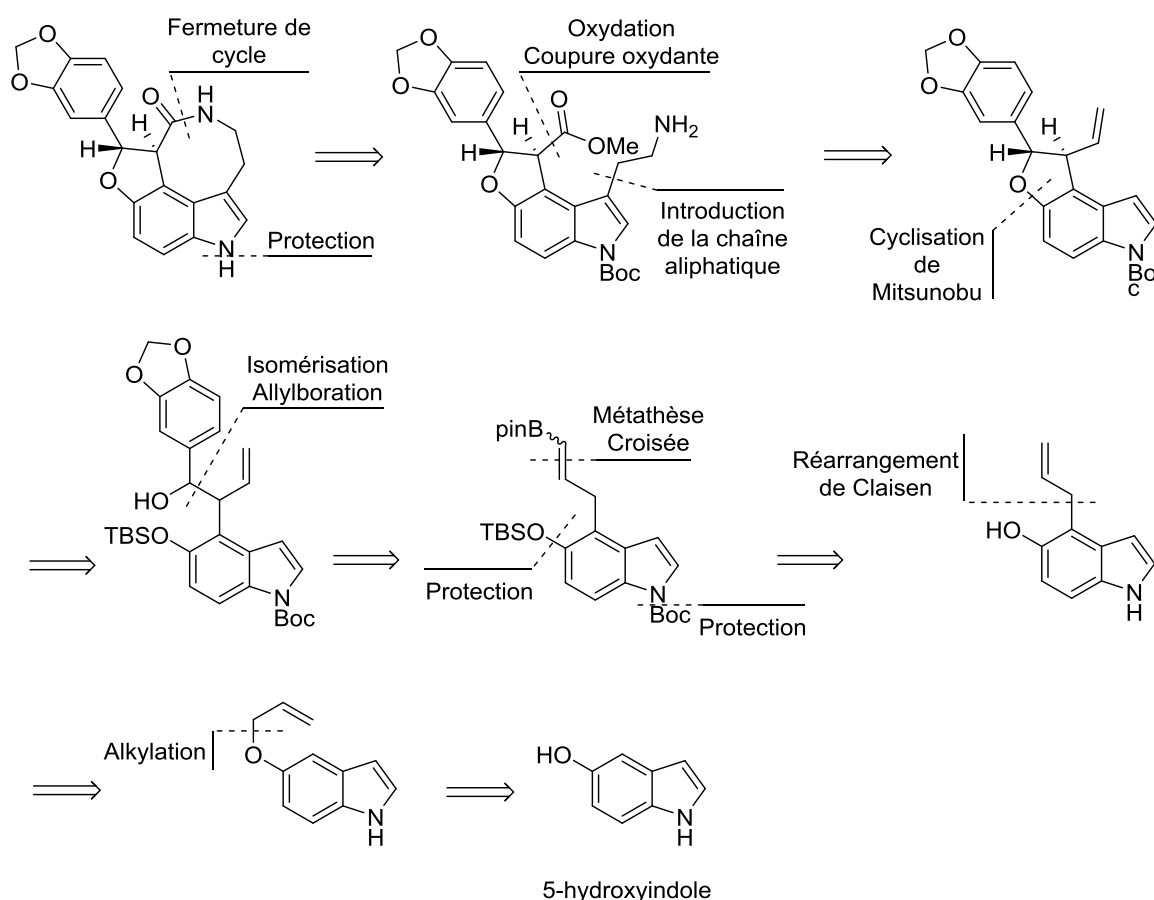


Schéma 163 : Analyse rétro-synthétique

Comme précédemment, la synthèse débute par une alkylation sélective du phénol pour donner **120** avec un rendement quasi quantitatif. Le réarrangement de Claisen fournit toujours le composé substitué en position 4 avec une totale sélectivité. Les protections successives du phénol et de l'indole sont réalisées avec des rendements très satisfaisants de 99 et 91 % respectivement. La métathèse croisée en présence de **M71-SiPr** et de benzoquinone permet d'isoler l'alkényle boronate **124** avec un rendement de 55 % et un ratio *E/Z* de 90/10 (Schéma 164).

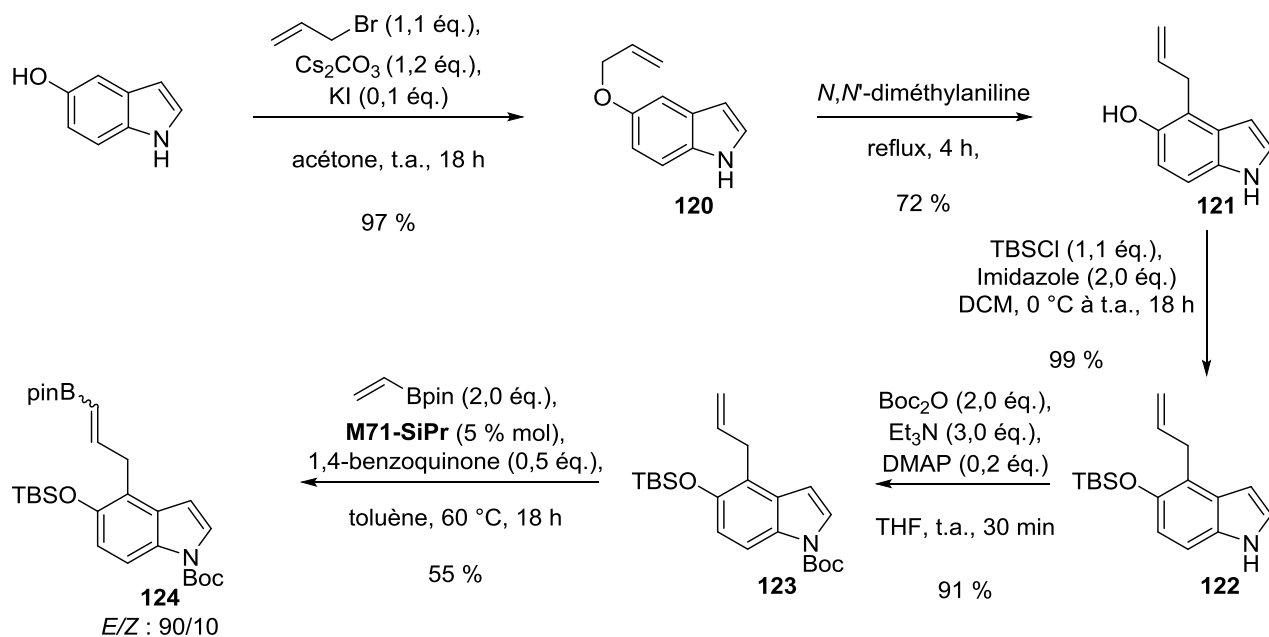


Schéma 164 : Synthèse de l'alkényle boronate

L'isomérisation avec $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ pose toutefois toujours problème. L'obtention de l'allylboronate **125** demeure difficile. Cette difficulté a déjà été rencontrée précédemment avec d'autres substrats indoliques. La nature du squelette est peut-être à l'origine de cette faible activité catalytique. Toutefois, en augmentant la charge catalytique de 3 à 15 % mol, une conversion de 50 % peut être atteinte. La sélectivité est quant à elle toujours excellente puisque l'isomère *E* est formé de manière exclusive. La réaction d'allylboration entre l'allylboronate et le pipéronal fournit l'alcool homoallylique (\pm)-**126** de configuration *Anti* avec un rendement de 55 % après purification. Dans ce cas précis, nous n'avons pas tenté de réaliser la séquence isomérisation/allylboration selon un processus tandem à cause de difficultés à réaliser la réaction d'isomérisation (Schéma 165).

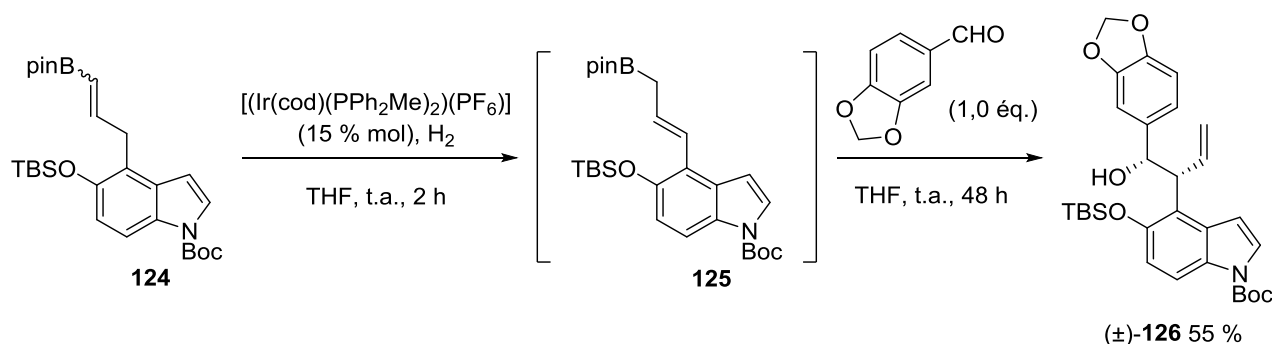


Schéma 165 : Synthèse de l'alcool homoallylique

L'ajout de TBAF permet de libérer la fonction phénol avec un très bon rendement. La réaction de Mitsunobu intramoléculaire conduit à la formation du 2,3-dihydrobenzofurane (\pm)-**128** avec un rendement très satisfaisant et une sélectivité remarquable (Schéma 166).

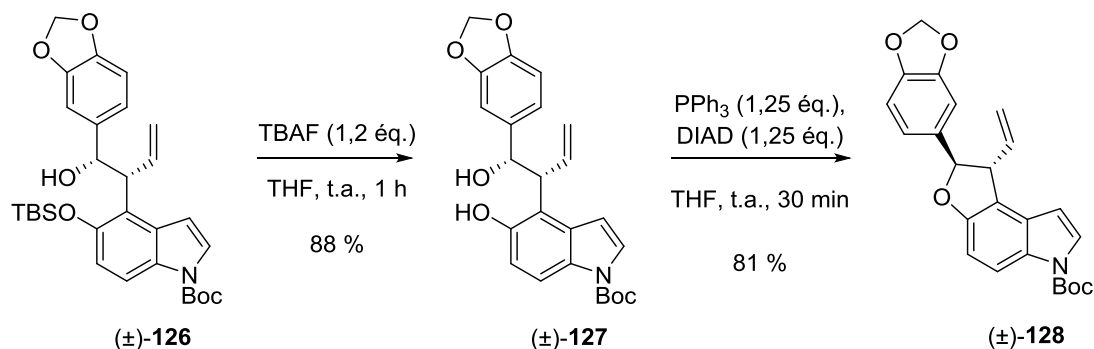


Schéma 166 : Obtention du 2,3-dihydrobenzofurane

Dans notre stratégie, la double liaison doit être transformée en fonction ester. Les premiers essais de formation du diol par l'action du tétraoxyde d'osmium suivi d'une coupure oxydante conduisent à une dégradation de la molécule de départ sans traces de l'aldéhyde attendu. Afin de travailler dans des conditions plus douces, nous avons envisagé de réaliser une ozonolyse oxydante suivie d'une estérification et d'une déprotection de l'indole. Ces trois étapes permettraient de clore une synthèse formelle de la Décurzivine puisque l'on obtiendrait un intermédiaire très avancé de la méthode publiée par Leduc et Kerr. Au moment de l'écriture de ce manuscrit, ces étapes n'ont pas pu être réalisées par manque de temps.

3 Conclusion et perspectives

Nous avons appliqué notre méthodologie à la synthèse multi-étapes de molécules naturelles complexes. Nous avons synthétisé avec succès l'(\pm)-alcool dihydrodéhéydrodiconiféryl ainsi qu'un analogue de cette molécule naturelle. Les bases d'une version asymétrique de la synthèse de l'alcool dihydrodéhéydrodiconiféryl ont été posées.

Nous avons montré que notre méthodologie peut s'appliquer à la synthèse d'alcaloïdes à l'image de la (\pm)-Décurzivine. La synthèse que nous proposons n'est pas terminée mais un intermédiaire très avancé a été isolé avec succès.

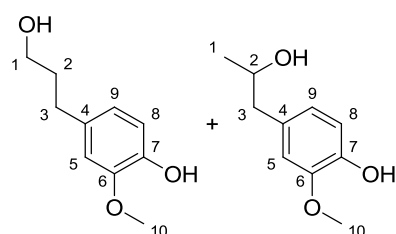
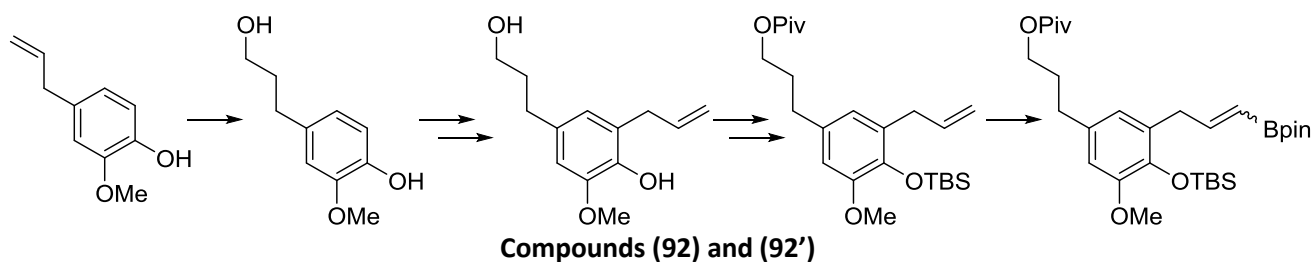
En perspective, il serait intéressant d'achever la version asymétrique commencée au cours de ces travaux. Le groupement TBS semble avoir un effet néfaste sur l'énantiosélectivité de la réaction d'allylboration. Utiliser un groupement protecteur générant moins d'encombrement stérique (comme par exemple les groupements MOM ou TMS) pourrait être une voie intéressante à explorer afin d'améliorer les excès énantiomériques.

Bibliographie Chapitre 4 :

- (1) Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5767–5769.
- (2) Tsui, G. C.; Tsoung, J.; Dougan, P.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5542–5545.
- (3) Wang, H.; Li, G.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6774–6777.
- (4) Pieters, L.; Van Dyck, S.; Gao, M.; Bai, R.; Hamel, E.; Vlietinck, A.; Lemièrre, G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5475–5481.
- (5) Miert, S. V.; Dyck, S. V.; Schmidt, T. J.; Brun, R.; Vlietinck, A.; Lemièrre, G.; Pieters, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 661–669.
- (6) Siddiqui, B. S.; Kardar, M. N.; Ali, S. T.; Khan, S. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2164–2169.
- (7) Kuang, H.; Xia, Y.; Yang, B.; Wang, Q.; Lü, S. *Arch. Pharm. Res.* **2009**, *32*, 329–334.
- (8) García-Muñoz, S.; Jiménez-González, L.; Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Synlett* **2005**, 3011–3013.
- (9) García-Muñoz, S.; Álvarez-Corral, M.; Jiménez-González, L.; López-Sánchez, C.; Rosales, A.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12182–12190.
- (10) Zhang, H.; Qiu, S.; Tamez, P.; Tan, G. T.; Aydogmus, Z.; Hung, N. V.; Cuong, N. M.; Angerhofer, C.; Doel Soejarto, D.; Pezzuto, J. M.; Fong, H. H. S. *Pharm. Biol.* **2002**, *40*, 221–224.
- (11) Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 237–240.
- (12) Mascal, M.; Modes, K. V.; Durmus, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4445–4446.
- (13) Qin, H.; Xu, Z.; Cui, Y.; Jia, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4447–4449.
- (14) Hu, W.; Qin, H.; Cui, Y.; Jia, Y. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 3139–3147.
- (15) Macor, J. E.; Ryan, K.; Newman, M. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1039–1052.
- (16) Funder, E. D.; Jensen, A. B.; Tørring, T.; Kodal, A. L. B.; Azcargorta, A. R.; Gothelf, K. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3134–3142.

Experimental Part

Total synthesis of (±)-alcohol dihydrodehydrodiconiferyl and one analogue



$C_{10}H_{14}O_3$
 MW = 182.21 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 80 %

To a solution a freshly distilled eugenol (4.00 g, 24.36 mmol, 1.00 eq) in dry THF (140 mL) at 0 °C was added dropwise $BH_3 \cdot SMe_2$ (4.60 mL, 48.72 mmol, 2.00 eq). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h and 1 h at room temperature. After this time, the mixture was cooled to 0 °C and a 1 M solution of NaOH (60.00 mL, 60.90 mmol, 2.50

eq) was added dropwise (**Caution:** this reaction is highly reactive), thereafter, 35 % H_2O_2 (60.00 mL) was added dropwise. The resulting mixture was stirred 30 min at 0 °C and 1 h at room temperature. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/ $EtOAc$ 50:50 as the eluent to afford **92** with around 10 % **92'** (NMR data of the secondary alcohol are presented thereafter) as an unseparable mixture (3.50 g, 80 %). This product was used without further purification.

4-(3-hydroxypropyl)-2-methoxyphenol (92)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.82-1.92 (m, 2H, H^2), 2.06 (bs, 1H, OH), 2.64 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, H^3), 3.67 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, H^1), 3.86 (s, 3H, H^{10}), 6.67-6.71 (m, 2H, H^5 , H^9), 6.83 (d, 1H, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, H^8).

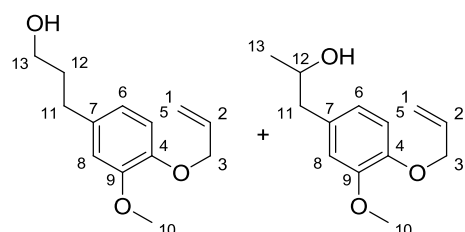
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.75 (C2), 34.45 (C3), 55.87 (C10), 62.20 (C1), 111.12 (C5), 114.37 (C8), 120.91 (C9), 133.76 (C4), 143.73 (C6 or C7), 146.51 (C6 or C7).

4-(2-hydroxypropyl)-2-methoxyphenol (92')

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27 (d, 3H, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, H^1), 2.06 (bs, 1H, OH), 2.58-2.77 (m, 2H, H^3), 3.87 (s, 3H, H^{10}), 4.10-4.17 (m, 1H, H^2), 6.67-6.71 (m, 2H, H^5 , H^9), 6.85 (m, 1H, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, H^8).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 22.62 (C1), 45.37 (C3), 60.50 (C10), 69.02 (C2), 111.99 (C5), 114.54 (C8), 121.98 (C9), 133.76 (C4), 144.30 (C6 or C7), 146.62 (C6 or C7).

Compounds (93) and (93')



$C_{13}H_{18}O_3$
 MW = 222.28 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 46 %

To a solution of **92** and **92'** (2.40 g, 13.17 mmol, 1.00 eq) in technical grade acetone (30 mL), were successively added potassium carbonate (2.21 g, 16.46 mmol, 1.25 eq), allyl bromide (1.42 mL, 16.46 mmol, 1.25 eq) and potassium iodide (0.21 g, 1.31 mmol, 0.10 eq). The mixture was heated

under reflux condition for 20 h. After this time, the mixture was filtered through celite and the organic phase was concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using pentane/ Et_2O 70/30, 60/40, 50/50 as the eluent to afford **93** as a colourless oil which crystallized slowly in the fridge (1.32 g, 46 %).

NB: The secondary alcohol can also be isolated, NMR data are presented thereafter

3-(4-(allyloxy)-3-methoxyphenyl)propan-1-ol (93)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.85-1.94 (m, 2H, H^{12}), 2.66 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H^{11}), 3.69 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H^{13}), 3.88 (s, 3H, H^{10}), 4.60 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, H^3), 5.28 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, H^1), 5.41 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, H^1), 6.09 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, H^2), 6.70-6.75 (m, 2H, H^6 , H^8), 6.82 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H^5).

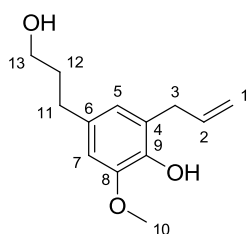
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 31.71 (C12), 34.35 (C11), 55.90 (C10), 62.31 (C13), 70.06 (C3), 112.19 (C8), 113.69 (C5), 117.79 (C1), 120.16 (C6), 133.60 (C2), 134.91 (C7), 146.21 (C4 or C9), 149.40 (C4 or C9).

1-(4-(allyloxy)-3-methoxyphenyl)propan-2-ol (**93'**)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, H^{13}), 2.03 (bs, 1H, OH), 2.61 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H^{11}), 2.72 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, H^{11}), 3.86 (s, 3H, H^{10}), 3.93-4.03 (m, 1H, H^{12}), 4.58 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 5.26 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^1), 5.39 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^1), 6.08 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, H^2), 6.69-6.74 (m, 2H, H^6 , H^8), 6.82 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H^5).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 22.70 (C1), 45.45 (C11), 55.90 (C10), 68.84 (C12), 69.97 (C3), 112.99 (C8), 113.68 (C5), 117.84 (C1), 121.25 (C6), 131.53 (C7), 133.47 (C2), 146.66 (C4 or C9), 149.42 (C4 or C9).

2-allyl-4-(3-hydroxypropyl)-6-methoxyphenol (**94**)



$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$
MW = 222.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow solid
Mp = >48 $^{\circ}\text{C}$
Yield: 65 %

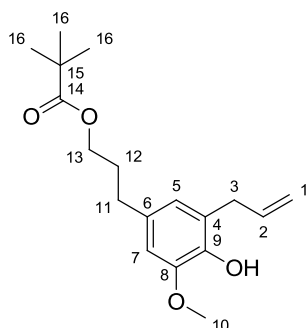
A mixture of **93** (1.30 g, 5.85 mmol, 1.00 eq) and *N,N'*-dimethylaniline (13 mL) under inert atmosphere was heated under reflux condition for 20 h. After this time, DCM was added and the solution was washed four times with 1 *N* HCl. Organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc

70:30 as the eluent to afford **94** as a pale yellow solid (0.85 g, 65 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.84-1.93 (m, 2H, H^{12}), 2.64 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H^{11}), 3.40 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, H^3), 3.69 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H^{13}), 3.89 (s, 3H, H^{10}), 5.06 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, H^1), 5.09 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^1), 5.58 (bs, 1H, OH), 6.02 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 6.60 (m, 2H, H^5 , H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 31.86 (C12), 33.90 (C11), 34.54 (C3), 56.02 (C10), 62.33 (C13), 108.96 (C7), 115.39 (C1), 121.86 (C5), 125.59 (C4), 132.96 (C6), 136.77 (C2), 141.44 (C9), 146.30 (C8).

3-(3-allyl-4-hydroxy-5-methoxyphenyl)propyl pivalate (**95**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$
MW = 306.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 90 %

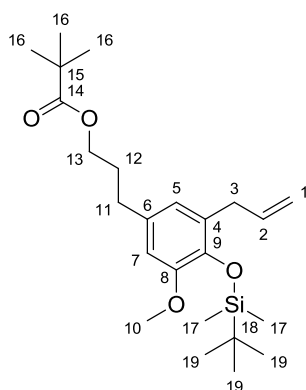
To a solution of **94** (0.45 g, 1.97 mmol, 1.00 eq) in dry DCM (20 mL) under inert atmosphere were successively added pyridine (0.19 mL, 2.36 mmol, 1.20 eq), DMAP (30.00 mg, 0.23 mmol, 0.10 eq) and pivaloyl chloride (0.29 mL, 2.36 mmol, 1.20 eq). The mixture was stirred 20 h at room temperature. Resulting mixture was then washed with 1 *N* HCl and extracted with DCM. Organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using

Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **95** as a colourless oil (0.54 g, 90 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (s, 9H, H^{16}), 1.90-1.99 (m, 2H, H^{12}), 2.64 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, H^{11}), 3.40 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, H^3), 3.89 (s, 3H, H^{10}), 4.09 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, H^{13}), 5.05-5.14 (m, 2H, H^1), 5.62 (bs, 1H, OH), 6.02 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.6$ Hz, H^2), 6.58 (m, 2H, H^5 , H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.24 (C16), 30.57 (C12), 31.86 (C11), 33.89 (C3), 38.78 (C15), 56.00 (C10), 63.59 (C13), 108.89 (C7), 115.41 (C1), 121.89 (C5), 125.60 (C4), 132.33 (C6), 136.71 (C2), 141.55 (C9), 146.27 (C8), 178.57 (C14).

3-(3-allyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-5-methoxyphenyl)propyl pivalate (96)



$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$
 MW = 420.65 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 90 %

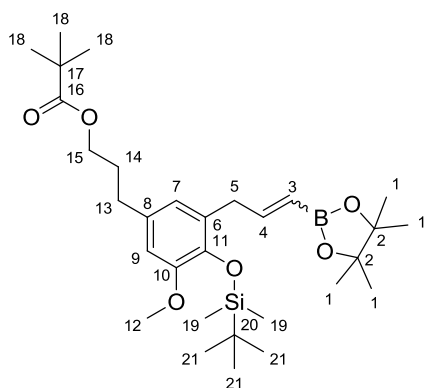
To a solution of **95** (0.54 g, 1.76 mmol, 1.00 eq) in dry DCM (4 mL) at 0 °C under inert atmosphere were added imidazole (0.24 g, 3.52 mmol, 2.00 eq) and TBSCl (0.29 g, 1.94 mmol, 1.10 eq) dissolved in the minimum amount of dry DCM. Resulting white mixture was allowed to stir at room temperature for 20 h. After this time, water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with DCM. Organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **96** as a colourless oil (0.67 g, 91 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.19 (s, 6H, H^{17}), 1.02 (s, 9H, H^{19}), 1.24 (s, 9H, H^{16}), 1.88-1.99 (m, 2H, H^{12}), 2.62 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, H^{11}), 3.39 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, H^3), 3.79 (s, 3H, H^{10}), 4.08 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H^{13}), 5.04-5.09 (m, 2H, H^1), 5.98 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.8$ Hz, H^2), 6.55 (m, 2H, H^5 , H^7).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -3.86 (C17), 18.88 (C18), 26.13 (C19), 27.24 (C16), 30.42 (C12), 31.83 (C11), 34.36 (C3), 38.78 (C15), 54.79 (C10), 63.64 (C13), 109.63 (C7), 115.48 (C1), 121.55 (C5), 130.96 (C4), 133.57 (C6), 137.16 (C2), 140.72 (C9), 149.70 (C8), 178.57 (C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 443.2593, found m/z 443.2593.

3-(4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-5-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)phenyl)propyl pivalate (97)



$\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{BO}_6\text{Si}$
 MW = 546.61 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 75 %

To a solution of **96** (60.00 mg, 0.14 mmol, 1.00 eq) in dry toluene (0.2 M) under inert atmosphere was added successively the vinylboronic ester (48.00 μL , 0.28 mmol, 2.0 eq), M71-SiPr (3.50 mg, 4.26 μmol , 0.03 eq) and benzoquinone (7.70 mg, 71.00 μmol , 1.00 eq). The resulting mixture was heated at 60 °C for 18 h. Toluene was then removed under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95/5 as the eluent to afford **97** as a colourless oil (56.00 mg, 75 %).

E/Z: 92/8 as determined by ^1H NMR spectroscopy).

E

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.17 (s, 6H, H^{19}), 0.99 (s, 9H, H^{21}), 1.23 (s, 9H, H^{18}), 1.26 (s, 12H, H^1), 1.88-1.87 (m, 2H, H^{14}), 2.59 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^{13}), 3.48 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^5), 3.77 (s, 3H, H^{12}), 4.08 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, H^{15}), 5.42 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, H^3), 6.53 (m, 2H, H^7 , H^9), 6.75 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.8$ Hz, H^4).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -3.82 (C19), 18.87 (C20), 24.75 (C1), 26.16 (C21), 27.25 (C18), 30.46 (C14), 31.82 (C13), 36.37 (C5), 38.78 (C17), 54.78 (C12), 63.73 (C15), 82.97 (C2), 109.75 (C9), 122.01 (C7), 130.00 (C6), 133.56 (C8), 140.86 (C11), 149.70 (C10), 152.40 (C4), 178.57 (C16).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.71.

Z

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.20 (s, 6H, H^{19}), 1.02 (s, 9H, H^{21}), 1.23 (s, 9H, H^{18}), 1.30 (s, 12H, H^1), 1.88-1.87 (m, 2H, H^{14}), 2.59 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^{13}), 3.77-3.78 (m, 4H, H^5 , H^{12}), 4.08 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, H^{15}), 5.45 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 13.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^3), 6.53-6.61 (m, 3H, H^4 , H^7 , H^9).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -3.86 (C19), 18.87 (C20), 24.87 (C1), 26.16 (C21), 27.25 (C18), 30.46 (C14), 31.82 (C13), 36.37 (C5), 38.78 (C17), 54.78 (C12), 63.73 (C15), 82.90 (C2), 109.75 (C9), 122.01 (C7), 130.00 (C6), 133.56 (C8), 140.86 (C11), 149.70 (C10), 152.40 (C4), 178.57 (C16).

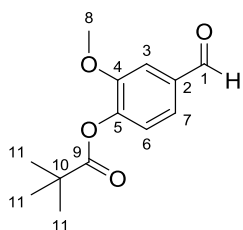
^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.71.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{BO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 569.3445, found m/z 569.3441.

Synthesis of different aldehydes

General procedure for the esterification: To a solution of aldehyde (1.00 eq) in dry DCM under inert atmosphere were successively added pyridine (1.10 eq), DMAP (0.10 eq) and pivaloyl chloride (1.10 eq). The mixture was stirred 20 h at room temperature. After this time, the resulting mixture was washed with 1 N HCl and extracted with DCM. Organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired aldehyde.

4-formyl-2-methoxyphenyl pivalate (99a)



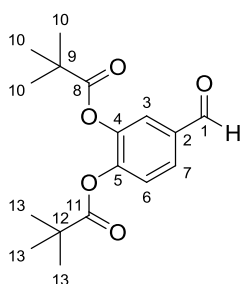
$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$
MW = 236.26 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale yellow powder
Mp = 50 °C
Yield: 70 %

By using general procedure: vanillin (1.50 g, 9.86 mmol, 1.00 eq), pyridine (0.87 mL, 10.84 mmol, 1.10 eq), DMAP (0.12 g, 0.98 mmol, 0.10 eq) and pivaloyl chloride (1.33 mL, 10.84 mmol, 1.10 eq) in dry DCM (10 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **99a** as a pale yellow powder (1.60 g, 70 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (s, 9H, H^{11}), 3.87 (s, 3H, H^8), 7.18 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^6), 7.45-7.48 (m, 2H, H^3 , H^7), 9.93 (s, 1H, H^1).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.13 (C11), 39.20 (C10), 56.04 (C8), 110.78 (C3), 123.34 (C6 or C7), 124.73 (C6 or C7), 135.04 (C2), 145.58 (C5), 152.09 (C4), 176.07 (C9), 191.11 (C1).

4-formyl-1,2-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) (99b)



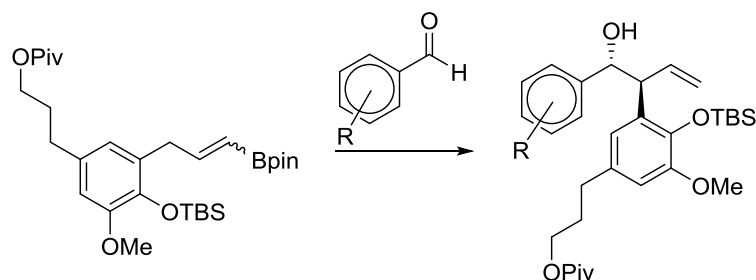
$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$
MW = 306.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
White powder
Mp = 126 °C
Yield: 77 %

By using general procedure: dihydroxybenzaldehyde (1.00 g, 7.24 mmol, 1.00 eq), pyridine (1.45 mL, 18.10 mmol, 2.50 eq), DMAP (88.00 mg, 0.72 mmol, 0.10 eq) and pivaloyl chloride (2.22 mL, 18.10 mmol, 2.50 eq) in dry DCM (10 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **99b** as a white powder (1.69 g, 77 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 9H, H^{10} or H^{13}), 1.36 (s, 9H, H^{10} or H^{13}), 7.32 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^6), 7.67 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, H^3), 7.74 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Hz, H^7), 9.94 (s, 1H, H^1).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.11 (C10 or C13), 27.15 (C10 or C13), 39.18 (C9 or C12), 39.28 (C9 or C12), 124.19 (C3 or C6), 124.32 (C3 or C6), 127.93 (C7), 134.53 (C2), 143.34 (C4), 147.71 (C5), 175.22 (C8 or C11), 175.55 (C8 or C11), 190.17 (C1).

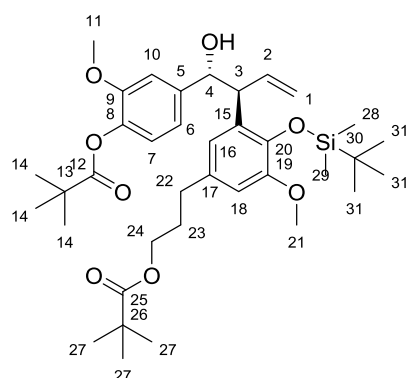
Synthesis of homoallylic alcohol



Racemic way

General procedure for the isomerisation/allylboration: To a solution of $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (0.03 eq) in anhydrous THF under inert atmosphere was injected bubbling H_2 to obtain a colourless solution. Excess H_2 was removed by argon and the desired vinylboronate (1.00 eq) diluted in the minimum amount of dry THF was added dropwise. The resulting mixture was allowed to stir 2 h at room temperature. After this time, all volatiles were removed under vacuum. Dry THF was added followed by the desired aldehyde (1.00 eq). The resulting mixture was allowed to stir 48 h at room temperature. The solution was then concentrated under vacuum and crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired homoallylic alcohol.

3-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-(1-hydroxy-1-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)but-3-en-2-yl)-5-methoxyphenyl)propyl pivalate ((±)-100a)



$\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_8\text{Si}$
 MW = 656.92 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 White powder
 Mp = 129 °C
 Yield: 48 %

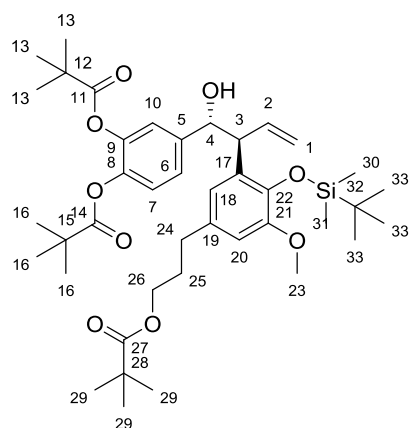
By using general procedure: $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (18.10 mg, 21.40 μmol , 0.03 eq), **97** (0.39 g, 0.71 mmol, 1.00 eq) and **99a** (0.17 g, 0.71 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**100a** as a white powder (0.16 g, 48 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.15 (s, 3H, H^{28} or H^{29}), 0.20 (s, 3H, H^{28} or H^{29}), 1.02 (s, 9H, H^{31}), 1.25 (s, 9H, H^{27}), 1.37 (s, 9H, H^{14}), 1.88-1.94 (m, 2H, H^{23}), 2.60 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, H^{22}), 3.72 (s, 3H, H^{11} or H^{21}), 3.76 (s, 3H, H^{11} or H^{21}), 4.07 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H^{24}), 4.28 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, H^3), 4.92 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, H^4), 5.08 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^1), 5.19 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H^1), 6.17 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.53 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H^{16} or H^{18}), 6.61 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz, H^{16} or H^{18}), 6.83-6.89 (m, 3H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -3.72 (C28 or C29), -3.53 (C28 or C29), 18.98 (C30), 26.28 (C31), 27.21 (C14 or C27), 27.26 (C14 or C27), 30.42 (C23), 31.88 (C22), 38.78 (C26), 39.01 (C13), 49.48 (C3), 54.69 (C11 or C21), 55.81 (C11 or C21), 63.53 (C24), 76.09 (C4), 109.94 (C10 or C18), 110.91 (C10 or C18), 118.02 (C1), 118.97 (C6), 120.68 (C16), 121.81 (C7), 131.43 (C17), 133.56 (C15), 137.07 (C2), 139.16 (C5), 140.61 (C8 or C20), 140.66 (C8 or C20), 149.72 (C19), 150.57 (C9), 176.58 (C12), 178.59 (C25).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_8\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 679.3642, found m/z 679.3640.

4-(2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-5-(3-(pivaloyloxy)propyl)phenyl)-1-hydroxybut-3-enyl)-1,2-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) ((±)-100b)



$C_{41}H_{62}O_9Si$
 MW = 727.01 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 55 %

By using general procedure: [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (9.30 mg, 11.00 μmol, 0.03 eq), **97** (0.20 g, 0.36 mmol, 1.00 eq) and **99b** (0.11 g, 0.36 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (4 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5, 90:10 as the eluent to afford (±)-**100b** as a colourless oil (146.00 mg, 55 %).

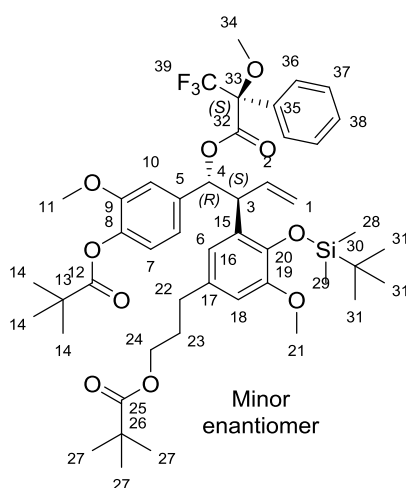
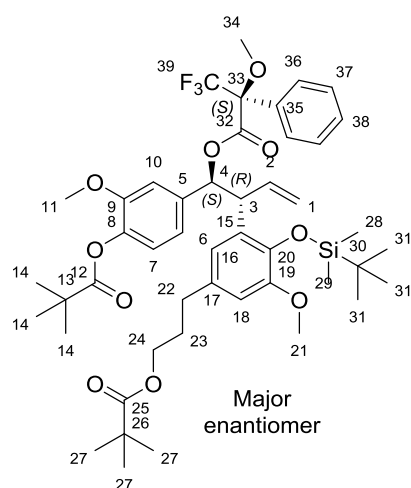
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.16 (s, 3H, H³⁰ or H³¹), 0.19 (s, 3H, H³⁰ or H³¹), 1.01 (s, 9H, H³³), 1.24 (s, 9H, H²⁹), 1.33 (s, 9H, H¹³ or H¹⁶), 1.34 (s, 9H, H¹³ or H¹⁶), 1.89-1.96 (m, 2H, H²⁵), 2.49 (bs, 1H, OH), 2.60 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H²⁴), 3.75 (s, 3H, H²³), 4.07 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, H²⁶), 4.26 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5.6 Hz, ³J_{HH} = 8.5 Hz, H³), 4.92 (d, 1H, ³J_{HH} = 5.6 Hz, H⁴), 5.06 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.8 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H¹), 5.18 (d, 1H, ²J_{HH} = 0.8 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H¹), 6.13 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.54 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H¹⁸ or H²⁰), 6.63 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H¹⁸ or H²⁰), 6.99-7.09 (m, 3H, H⁶, H⁷, H¹⁰).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -3.61 (C30 or C31), -3.58 (C30 or C31), 18.97 (C32), 26.29 (C33), 27.23 (C16), 27.26 (C13 and C29), 30.41 (C25), 31.90 (C24), 38.79 (C28), 39.01 (C12 or C15), 39.09 (C12 or C15), 49.55 (C3), 54.74 (C23), 63.56 (C26), 75.48 (C4), 110.13 (C20), 118.34 (C1), 120.61 (C10), 121.44 (C7 or C18), 122.40 (C7 or C18), 124.35 (C6), 131.33 (C19), 133.62 (C17), 136.40 (C2), 140.64 (C5 or C22), 140.67 (C5 or C22), 141.48 (C8 or C9), 141.93 (C8 or C9), 149.76 (C21), 175.47 (C11 or C14), 175.75 (C11 or C14), 178.58 (C27).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₄₁H₆₂O₉Si [M+Na]⁺ m/z 749.4055, found m/z 749.4057.

Enantioenriched way

(S)-2-(2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-5-(3-(pivaloyloxy)propyl)phenyl)-1-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)but-3-enyl) 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (107)



$C_{47}H_{63}F_3O_{10}Si$
 MW = 873.08 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 94 %

To a solution of $[(\text{Ir}(\text{cod})(\text{PPh}_2\text{Me})_2)(\text{PF}_6)]$ (4.20 mg, 49.40 μmol , 0.03 eq) in anhydrous THF (2 mL) under inert atmosphere was injected bubbling H_2 to obtain a colourless solution. Excess H_2 was removed by argon and **97** (90.00 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) diluted in the minimum amount of dry THF was added dropwise. The resulting mixture was allowed to stir 2 h at room temperature. After this time, all the volatil were removed under vacuum. Crude was then filtrated through silica gel to remove catalyst residue by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent. To a dry schlenk under inert atmosphere at 0 °C previsously charged with (S)-TRIP-PA (6.20 mg, 8.20 μmol , 0.05 eq) and **99a** (38.00 mg, 0.16 mmol, 1.00 eq) in anhydrous toluene was added dropwise **98**. Resulting mixture was allowed to stir 48 h at 0 °C. Water was then added and the mixture was extracted with Et_2O . Organic phase was washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford **100a** with excess aldehyde.

To a solution of **100a** (48.00 mg, 66.02 μmol , 1.00 eq) in anhydrous DCM (2 mL) were successively added DMAP (13.70 mg, 0.11 mmol, 1.70 eq) and (R)-Mosher ester (16.10 μL , 85.80 μmol , 1.30 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After this time, Et_2O was added and the mixture was washed with a saturated solution of NaHCO_3 followed by a 1 M solution of KHSO_4 and finally washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude product was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **107** as a colourless oil (55.00 mg, 94 %).

Major:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ =0.12 (s, 3H, H^{28} or H^{29}), 0.18 (s, 3H, H^{28} or H^{29}), 1.00 (s, 9H, H^{31}), 1.26 (s, 9H, H^{27}), 1.36 (s, 9H, H^{14}), 1.83-1.90 (m, 2H, H^{23}), 2.53-2.57 (m, 2H, H^{22}), 3.42 (s, 3H, H^{34}), 3.67 (s, 3H, H^{11} or H^{21}), 3.71 (s, 3H, H^{11} or H^{21}), 4.03 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, H^{24}), 4.51(dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, H^3), 4.96 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^1), 5.08 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, H^1), 6.09 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.29 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, H^4), 6.46 (bs, 1H, H^{16} or H^{18}), 6.60 (bs, 1H, H^{16} or H^{18}), 6.78-6.90 (m, 3H, H^{ar}), 7.26-7.38 (m, 5H, H^{ar}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = -3.84 (C28 or C29), -3.49 (C28 or C29), 18.97 (C30), 26.27 (C31), 27.19 (C14), 27.26 (C27), 30.38 (C23), 31.83 (C22), 38.80 (C13 or C26), 39.03 (C13 or C26), 54.69 (C11 or C21), 55.26 (C34), 55.82 (C11 or C21), 63.52 (C24), 80.24 (C4), 84.54 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27.5$ Hz, C33), 110.14 (C18), 111.77 (CH), 117.87 (C1), 120.01 (CH), 120.46 (CH), 122.17 (CH), 123.43 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.2$ Hz, C39), 127.58 (CH), 128.25 (CH), 129.47 (CH), 129.95 (C), 132.21 (C), 133.57 (C), 136.11 (C), 136.55 (C2), 140.06 (C), 140.65 (C), 149.70 (C), 150.66 (C), 165.77 (C), 176.31 (C), 178.55 (C).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -71.18.

Minor:

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.14 (s, 3H, H^{28} or H^{29}), 0.19 (s, 3H, H^{28} or H^{29}), 1.01 (s, 9H, H^{31}), 1.24 (s, 9H, H^{27}), 1.36 (s, 9H, H^{14}), 1.83-1.90 (m, 2H, H^{23}), 2.53-2.57 (m, 2H, H^{22}), 3.46 (s, 3H, H^{34}), 3.64 (s, 3H, H^{11} or H^{21}), 3.74 (s, 3H, H^{11} or H^{21}), 4.03 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, H^{24}), 4.44 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^3), 5.03 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^1), 5.17 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, H^1), 6.22 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.20 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, H^4), 6.51 (bs, 1H, H^{16} or H^{18}), 6.64 (bs, 1H, H^{16} or H^{18}), 6.78-6.90 (m, 3H, H^{ar}), 7.26-7.38 (m, 5H, H^{ar}).

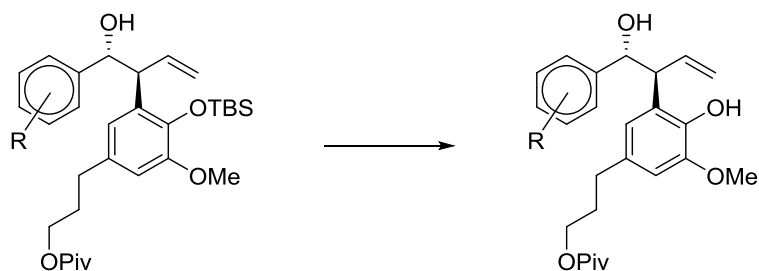
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = -3.60 (C28 or C29), -3.45 (C28 or C29), 19.00 (C30), 26.30 (C31), 27.19 (C14), 27.24 (C27), 30.29 (C23), 31.88 (C22), 38.78 (C13 or C26), 39.03 (C13 or C26), 54.64 (C11 or C21), 55.58 (C34), 55.70 (C11 or C21), 63.57 (C24), 80.72 (C4), 84.54 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27.5$ Hz, C³³), 110.19 (C18), 111.39 (CH), 118.19 (C1), 120.40 (CH), 120.58 (CH), 122.00 (CH), 123.43 (q, $^1J_{\text{CF}} = 288.2$ Hz, C39), 127.58 (CH), 128.21 (CH), 129.40 (CH), 130.37 (C), 132.10 (C), 133.60 (C), 136.33 (C2), 136.37 (C), 139.86 (C), 140.67 (C), 149.65 (C), 150.83 (C), 165.77 (C), 176.31 (C), 178.55 (C).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -71.44.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.90^\circ$ (c = 0.012 g·mL⁻¹ in DCM).

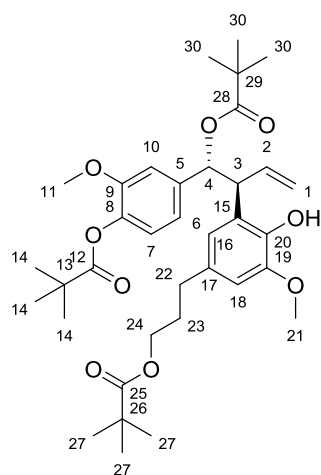
HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{47}\text{H}_{63}\text{F}_3\text{O}_{10}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 895.4034, found m/z 895.4042.

Deprotection of the TBS



General procedure for the deprotection: To a solution of the protected phenol (1.00 eq) in anhydrous THF under inert atmosphere was added 1 M TBAF solution in THF (1.20 eq). The resulting yellow mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h. After this time, water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with Et₂O, organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired compound.

3-(4-hydroxy-3-methoxy-5-(1-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-1-(pivaloyloxy)but-3-en-2-yl)phenyl)propyl pivalate ((±)-101)



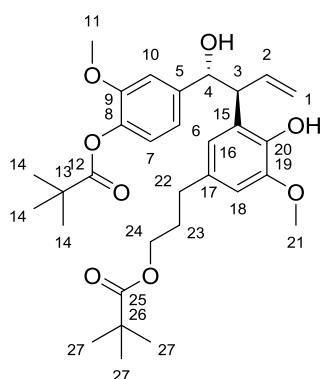
C₃₆H₅₀O₉
 MW = 626.77 g·mol⁻¹
 White powder
 Mp = 102 °C
 Yield: 85 %

By using general procedure: **(±)-100a** (0.16 g, 0.25 mmol, 1.00 eq) with excess aldehyde, 1 M TBAF solution in THF (0.30 mL, 0.30 mmol, 1.20 eq) in dry THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford this side product as a white powder (0.11 g, 85 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (s, 9H, H³⁰), 1.24 (s, 9H, H²⁷), 1.34 (s, 9H, H¹⁴), 1.80-1.89 (m, 2H, H²³), 2.51-2.56 (m, 2H, H²²), 3.70 (s, 3H, H²¹), 3.82 (s, 3H, H¹¹), 4.03 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, H²⁴), 4.13 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H³), 5.10-5.15 (m, 2H, H¹), 5.60 (bs, 1H, OH), 6.15 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H⁴), 6.22 (m, 1H, H²), 6.48 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹⁶ or H¹⁸), 6.50 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹⁶ or H¹⁸), 6.80 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.1 Hz, H¹⁰), 6.83 (m, 2H, H⁶, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.18 (C14 and C30), 27.26 (C27), 30.61 (C23), 31.89 (C22), 38.78 (C), 38.81 (C), 39.00 (C), 50.18 (C3), 55.79 (C11 or C21), 55.94 (C11 or C21), 63.50 (C24), 76.13 (C4), 109.24 (C10 or C18), 111.22 (C10 or C18), 117.41 (C1), 119.20 (C6), 120.89 (C7 or C16), 121.95 (C7 or C16), 125.68 (C15), 132.26 (C17), 136.64 (C2), 138.13 (C5), 139.37 (C8 or C20), 141.26 (C8 or C20), 146.29 (C19), 150.48 (C9), 176.54 (C12 or C25 or C28), 177.14 (C12 or C25 or C28), 178.51 (C12 or C25 or C28).

4-(1-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-methoxy-5-(3-(pivaloyloxy)propyl)phenyl)but-3-enyl)-2-methoxyphenyl pivalate ((±)-102a)



$C_{31}H_{42}O_8$
MW = 542.66 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 91 %

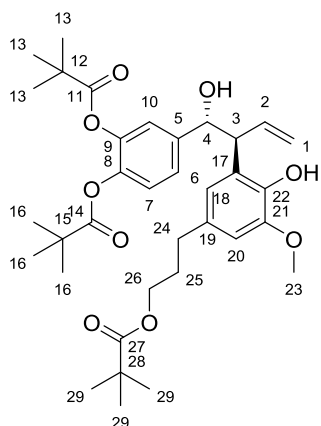
By using general procedure: (±)-**100a** (55.00 mg, 83.70 μmol, 1.00 eq), 1 M TBAF solution in THF (100.00 μL, 0.10 mmol, 1.20 eq) in dry THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford (±)-**102a** as a colourless oil (41.00 mg, 91 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (s, 9H, H²⁷), 1.35 (s, 9H, H¹⁴), 1.82-1.91 (m, 2H, H²³), 2.55 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H²²), 3.73 (s, 3H, H¹¹ or H²¹), 3.86 (s, 3H, H¹¹ or H²¹), 3.91 (dd, 1H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H³), 4.03 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, H²⁴), 5.05 (d, 1H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, H⁴), 5.15-5.23 (m, 2H, H¹), 5.83 (bs, 1H, OH), 6.31 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 17.0 Hz, H²), 6.46 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, H¹⁶ or H¹⁸), 6.53 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, H¹⁶ or H¹⁸), 6.80-6.90 (m, 3H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.21 (C14), 27.25 (C27), 30.52 (C23), 31.82 (C22), 38.79 (C26), 39.01 (C13), 53.38 (C3), 55.85 (C11 or C21), 56.00 (C11 or C21), 63.44 (C24), 75.66 (C4), 109.33 (C10 or C18), 110.82 (C10 or C18), 118.31 (C1), 118.88 (C6), 121.36 (C16), 121.85 (C7), 126.47 (C15), 132.53 (C17), 136.42 (C2), 139.24 (C5), 140.89 (C8 or C20), 141.22 (C8 or C20), 146.53 (C19), 150.64 (C9), 176.64 (C12), 178.55 (C25).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₃₁H₄₂O₈ [M+Na]⁺ m/z 565.2777, found m/z 565.2781.

4-(1-hydroxy-2-(2-hydroxy-3-methoxy-5-(3-(pivaloyloxy)propyl)phenyl)but-3-enyl)-1,2-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) ((±)-102b)



$C_{35}H_{48}O_9$
MW = 612.75 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 70 %

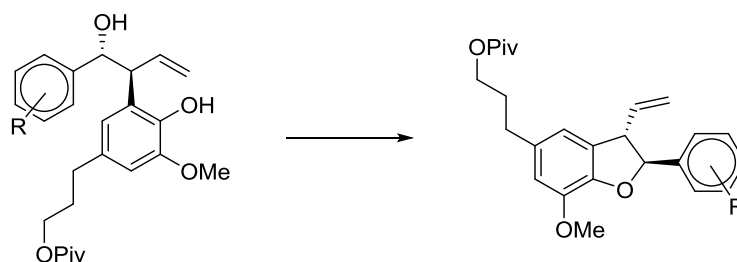
By using general procedure: (±)-**100b** (146.00 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq), 1 M TBAF solution in THF (240.00 μL, 0.24 mmol, 1.20 eq) in anhydrous THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to (±)-**102b** as a colourless oil (85.00 mg, 70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.24 (s, 9H, H²⁹), 1.33 (s, 9H, H¹³ or H¹⁶), 1.34 (s, 9H, H¹³ or H¹⁶), 1.83-1.92 (m, 2H, H²⁵), 2.60 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.6 Hz, H²⁴), 2.67 (bs, 1H, OH), 3.86 (s, 3H, H²³), 3.89 (dd, 1H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, ³J_{HH} = 9.0 Hz, H³), 4.04 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, H²⁶), 5.06 (d, 1H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, H⁴), 5.16 (d, 1H, ²J_{HH} = 1.5 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H¹), 5.22 (d, 1H, ²J_{HH} = 1.5 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H¹), 5.89 (bs, 1H, OH), 6.30 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 9.0 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.1 Hz, H²), 6.48 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H¹⁸ or H²⁰), 6.55 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H¹⁸ or H²⁰), 6.95-6.98 (m, 1H, H^{ar}), 7.04-7.08 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.23 (C16), 27.26 (C13 and C29), 30.51 (C25), 31.83 (C24), 38.79 (C28), 39.06 (C12 or C15), 39.08 (C12 or C15), 53.34 (C3), 56.02 (C23), 63.49 (C26), 75.07 (C4), 109.49 (C20), 118.60 (C1), 121.36 (C7 and C10), 122.42 (C18), 124.35 (C6), 126.35 (C17), 132.61 (C19), 135.82 (C2), 140.93 (C), 141.26 (C), 141.51 (C), 142.02 (C), 146.65 (C21), 175.71 (C11 or C14), 175.85 (C11 or C14), 178.56 (C27).

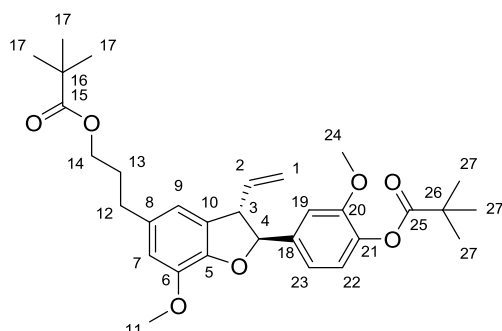
HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₃₅H₄₈O₉ [M+Na]⁺ m/z 635.3196, found m/z 635.3188.

Synthesis of 2,3-dihydrobenzofuran



General procedure for the intramolecular Mitsunobu reaction: To a solution of the desired homoallylic alcohol with a free phenol (1.00 eq) in anhydrous THF were added successively PPh_3 (1.25 eq) and DIAD (1.25 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was then evaporated in vacuo. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent.

3-(7-methoxy-2-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propyl pivalate ((±)-103a)



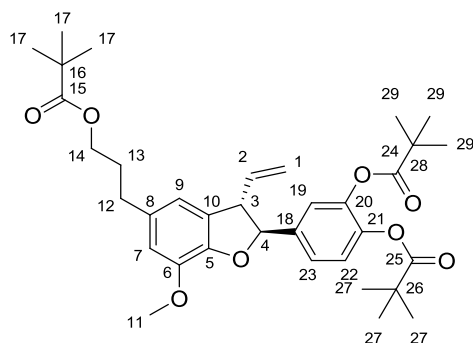
$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_7$
 MW = 524.64 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Pale yellow powder
 Mp = 86 °C
 Yield: 79 %

By using general procedure: (±)-**102a** (40.00 mg, 73.71 μmol , 1.00 eq), PPh_3 (24.10 mg, 92.13 μmol , 1.25 eq) and DIAD (18.10 μL , 92.13 μmol , 1.25 eq) in dry THF (5 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford (±)-**103a** as a pale yellow powder (30.00 mg, 79 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (s, 9H, H^{17}), 1.38 (s, 9H, H^{27}), 1.91-2.01 (m, 2H, H^{13}), 2.66 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, H^{12}), 3.82 (s, 3H, H^{11} or H^{24}), 3.92 (s, 3H, H^{11} or H^{24}), 4.02 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, H^3), 4.09 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, H^{14}), 5.19 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^1), 5.24 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H^1), 5.39 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, H^4), 5.94 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H^2), 6.55 (bs, 1H, H^7 or H^9), 6.66 (bs, 1H, H^7 or H^9), 6.99 (m, 2H, H^{ar}), 7.06 (m, 1H, H^{ar}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.21 (C27), 27.24 (C17), 30.65 (C13), 32.02 (C12), 38.79 (C16 or C26), 39.07 (C16 or C26), 56.00 (C11 or C24), 56.13 (C11 or C24), 56.76 (C3), 63.55 (C14), 90.36 (C4), 110.12 (C7), 112.37 (C19), 116.53 (C23), 118.34 (C1 and C22), 122.57 (C9), 130.43 (C8), 135.05 (C10), 136.79 (C2), 138.65 (C18), 140.01 (C21), 144.13 (C5), 145.78 (C6), 151.28 (C20), 176.68 (C25), 178.57 (C15).

4-(7-methoxy-5-(3-(pivaloyloxy)propyl)-3-vinyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1,2-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) ((±)-103b)



$\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_8$
 MW = 594.73 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 95 %

By using general procedure: (±)-**102b** (21.00 mg, 34.20 μmol , 1.00 eq), PPh_3 (11.00 mg, 42.80 μmol , 1.25 eq) and DIAD (8.40 μL , 42.80 μmol , 1.25 eq) in anhydrous THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**103b** as a colourless oil (19.00 mg, 95 %).

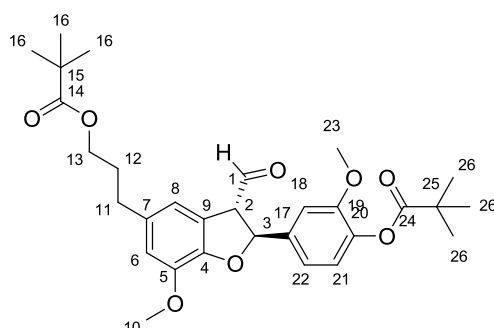
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.27 (s, 9H, H^{17}), 1.35 (s, 18H, H^{27} and H^{29}), 1.90-2.00 (m, 2H, H^{13}), 2.63-2.68 (m, 2H, H^{12}), 3.92 (s, 3H, H^{11}), 4.01 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, H^3), 4.09 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H^{14}), 5.18-5.28 (m, 2H, H^1), 5.40 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, H^4), 5.93 (ddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 16.9$ Hz, H^2), 6.54 (bs, 1H, H^7 or H^9), 6.65 (bs, 1H, H^7 or H^9), 7.13 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, H^{22}), 7.26-7.28 (m, 2H, H^{19} and H^{23}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.23 (C29), 27.26 (C17 and C27), 30.67 (C13), 32.03 (C12), 38.78 (C), 39.11 (C), 39.15 (C), 56.16 (C11), 56.73 (C3), 63.55 (C14), 89.60 (C4), 112.44 (C7), 116.53 (C19), 118.59 (C1), 121.02 (C9 or C22), 123.32 (C9 or C22), 123.83 (C23), 130.31 (C8 or 10), 135.18 (C8 or C10), 136.53 (C2), 138.57 (C18), 142.32 (C5 or C20 or C21), 142.58 (C5 or C20 or C21), 144.11 (C5 or C20 or C21), 145.67 (C6), 175.61 (C15 or C24 or C25), 175.85 (C15 or C24 or C25), 178.56 (C15 or C24 or C25).

Last steps to (\pm)-dihydrodehydrodiconiferyl alcohol and its analogues

General procedure for the synthesis of the aldehyde: To a solution of the desired 2,3-dihydrobenzofuran (1.00 eq) in a THF/ H_2O mixture (1:1) kept from light were added a 2.5 % in tert-butanol solution of OsO_4 (0.20 eq) and NaIO_4 (4.00 eq). The resulting mixture was stirred 4 h at 0 °C. Water was then added, and the mixture was extracted with DCM. Organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the aldehyde (This aldehyde was often used without any further purification).

3-(3-formyl-7-methoxy-2-(3-methoxy-4-(pivaloyloxy)phenyl)-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propyl pivalate ((\pm)-104a)



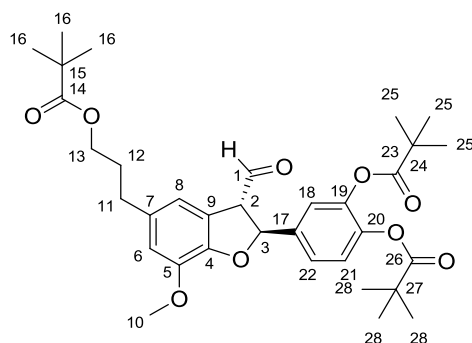
$\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_8$
MW = 526.61 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 30 %

By using general procedure: (\pm)-**103a** (30.00 mg, 57.20 μmol , 1.00 eq), 2.5 % in *t*-butanol solution of OsO_4 (50.00 μL , 11.40 μmol , 0.20 eq) and NaIO_4 (49.00 mg, 0.23 mmol, 4.00 eq) in a THF/ H_2O mixture (1:1, 2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford (\pm)-**104a** as a colourless oil (10.00 mg, 30 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (s, 9H, H^{16}), 1.38 (s, 9H, H^{26}), 1.95-2.00 (m, 2H, H^{12}), 2.68 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, H^{11}), 3.81 (s, 3H, H^{10} or H^{23}), 3.93 (s, 3H, H^{10} or H^{23}), 4.11 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H^{13}), 4.25 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, H^3), 6.15 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, H^2), 6.73 (bs, 1H, H^7 or H^9), 6.75 (bs, 1H, H^7 or H^9), 6.95-7.01 (m, 3H, H^{ar}), 9.88 (s, 1H, H^1).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 27.21 (C26), 27.25 (C16), 30.62 (C12), 32.00 (C11), 38.80 (C15), 39.08 (C25), 56.03 (C10 or C23), 56.21 (C10 or C23), 63.45 (C13), 63.61 (C2), 83.16 (C3), 109.86 (C6 or C18), 113.55 (C6 or C18), 116.32 (C22), 117.81 (C21), 122.77 (C9), 123.02 (C8), 135.71 (C7), 138.63 (C17), 140.23 (C20), 144.58 (C4), 146.36 (C5), 151.15 (C19), 176.61 (C24), 178.56 (C14), 196.47 (C1).

4-(3-formyl-7-methoxy-5-(3-(pivaloyloxy)propyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1,2-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) ((\pm)-104b)

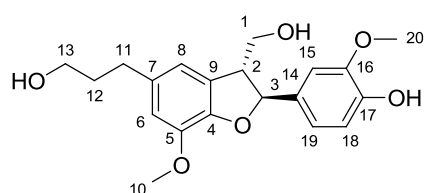


$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_9$
MW = 596.70 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: --

By using general procedure: (\pm)-**103b** (30.00 mg, 50.40 μmol , 1.00 eq), 2.5 % in *t*-butanol solution of OsO_4 (44.00 μL , 10.08 μmol , 0.20 eq) and NaIO_4 (43.00 mg, 0.20 mmol, 4.00 eq) in a THF/ H_2O mixture (1:1, 2 mL). This product was not purified because of presumed unstability on silica gel. It was used as it in the next step.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (s, 9H, H^{16}), 1.34 (s, 18H, H^{25} and H^{28}), 1.91-2.00 (m, 2H, H^{12}), 2.65-2.70 (m, 2H, H^{11}), 3.92 (s, 3H, H^{10}), 4.10 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz, H^{13}), 4.24 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, H^3), 6.16 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, H^2), 6.71 (bs, 1H, H^6 or H^8), 6.74 (bs, 1H, H^6 or H^8), 7.12 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, H^{21}), 7.16 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^{18}), 7.25 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^{22}), 9.87 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 1.0$ Hz, H^1).

4-(3-(hydroxymethyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-2-methoxyphenol or dihydrodehydrodiconiferyl alcohol ((±)-105a)



$C_{20}H_{24}O_6$
MW = 360.40 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 32 %

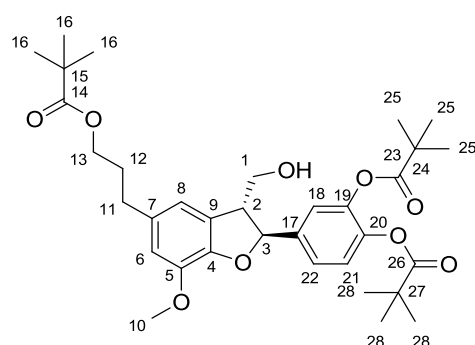
To a solution of (±)-**104a** (50.00 mg, 95.30 μmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2 mL) at -60 °C was added LiAlH₄ (72.00 mg, 1.90 mmol, 20.00 eq). The resulting mixture was stirred during 1 h. After this time, water was added at the same temperature until bubbling stopped.

HCl 1 N was added and the resulting mixture was extracted with Et₂O. Organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Crude product was purified by column chromatography by using EtOAc as the eluent to afford (±)-**105a** as a colourless oil (11.00 mg, 32 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.89-1.94 (m, 2H, H¹²), 2.69-2.72 (m, 2H, H¹¹), 3.62-3.65 (m, 1H, H²), 3.72 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.3 Hz, H¹³), 3.89 (s, 3H, H¹⁰ or H²⁰), 3.91 (s, 3H, H¹⁰ or H²⁰), 3.93 (dd, 1H, ²J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, H¹), 4.00 (dd, 1H, ²J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, H¹), 5.57 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.4 Hz, H³), 5.64 (bs, 1H, OH), 6.70 (bs, 1H, H⁶ or H⁸), 6.71 (bs, 1H, H⁶ or H⁸), 6.90 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, H¹⁸), 6.93 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H¹⁹), 6.96 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H¹⁵).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 32.03 (C12), 34.65 (C11), 53.82 (C2), 56.01 (C10 or C20), 56.03 (C10 or C20), 62.34 (C1), 63.95 (C13), 87.90 (C3), 108.83 (C6), 112.46 (C15), 114.28 (C18), 115.93 (C8 or C19), 119.44 (C8 or C19), 127.72 (C7), 133.12 (C9), 135.43 (C14), 144.23 (C), 145.64 (C), 146.60 (C), 146.65 (C).

4-(3-(hydroxymethyl)-7-methoxy-5-(3-(pivaloyloxy)propyl)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-1,2-phenylene bis(2,2-dimethylpropanoate) ((±)-106)



$C_{34}H_{46}O_9$
MW = 598.72 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 36 % over two steps

To a solution of the crude aldehyde (±)-**104b** in technical grade methanol at 0 °C was added NaBH₄ (5.70 mg, 0.15 mmol, 3.00 eq). Resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 min. Water was next added, and the mixture was extracted with Et₂O. Organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Crude

was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford (±)-**106** as a colourless oil (11.00 mg, 36 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (s, 9H, H¹⁶), 1.26 (s, 18H, H²⁵ and H²⁸), 1.81-1.93 (m, 2H, H¹²), 2.57 (tt, 2H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H¹¹), 3.51 (m, 1H, H²), 3.83 (s, 3H, H¹⁰), 3.85 (dd, 1H, ²J_{HH} = 10.9 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, H¹), 3.90 (dd, 1H, ²J_{HH} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 6.0 Hz, H¹), 3.95-4.07 (m, 2H, H¹³), 5.57 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.0 Hz, H³), 6.55 (bs, 1H, H⁶ or H⁸), 6.57 (bs, 1H, H⁶ or H⁸), 7.02 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H²¹), 7.12 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, H¹⁸), 7.21 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ⁴J_{HH} = 2.0 Hz, H²²).

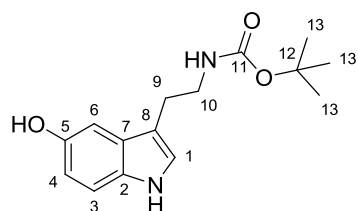
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.21 (CH₃), 26.22 (CH₃), 26.23 (CH₃), 28.69 (C12), 29.61 (C11), 37.79 (C15 or C23 or C27), 38.09 (C15 or C23 or C27), 38.13 (C15 or C23 or C27), 53.10 (C2), 55.10 (C10), 62.39 (C1 or C13), 62.80 (C1 or C13), 85.53 (C3), 111.65 (C6), 115.09 (C18), 120.00 (C8), 122.46 (C21 or C22), 122.71 (C21 or C22), 126.37 (C7), 133.99 (C9), 138.83 (C17), 141.23 (C4 or C5 or C19 or C20), 141.58 (C4 or C5 or C19 or C20), 143.22 (C4 or C5 or C19 or C20), 145.33 (C4 or C5 or C19 or C20), 174.66 (C14 or C23 or C26), 174.82 (C14 or C23 or C26), 177.62 (C14 or C23 or C26).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₃₄H₄₄O₉ [M+Na]⁺ m/z 621.3039, found m/z 621.3042.

Total synthesis of (±)-Décursovine

Via the Boc protection of primary amine of the serotonin

tert-butyl 2-(5-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)ethylcarbamate (**108**)



$C_{15}H_{20}N_2O_3$
MW = 276.33 g·mol⁻¹
Yellow oil
Yield: 35 %

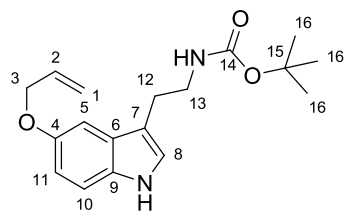
To a solution of serotonin hydrochloride (0.50 g, 2.35 mmol, 1.00 eq) in methanol (5 mL) under inert atmosphere was added triethylamine (0.72 mL, 5.17 mmol, 2.20 eq). The resulting mixture was cooled to 0 °C before dropwise addition of Boc₂O (0.77 g, 3.52 mmol, 1.50 eq) diluted in the minimum amount of methanol. The solution was stirred 1 h at 0 °C. Water

was added to quench the reaction and the mixture was extracted with DCM. Organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 50:50 as the eluent to afford **108** as a yellow oil (0.22 g, 35%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.46 (s, 9H, H¹³), 2.86 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, H⁹), 3.42 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.8 Hz, H¹⁰), 4.00 (bs, 1H, OH), 4.70 (bs, 1H, NH(Boc)), 6.81 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H⁴), 6.97 (s, 1H, H¹), 7.02 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H⁶), 7.20 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H³), 8.06 (bs, 1H, NH(indole)).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.92 (C9), 28.44 (C13), 43.47 (C10), 77.24 (C12), 103.32 (C6), 111.82 (C3 or C4), 112.08 (C3 or C4), 112.30 (C8), 123.13 (C1), 128.04 (C2 or C7), 131.56 (C2 or C7), 149.74 (C5), 156.27 (C11).

tert-butyl 2-(5-(allyloxy)-1*H*-indol-3-yl)ethylcarbamate (**109**)



$C_{18}H_{24}N_2O_3$
MW = 316.39 g·mol⁻¹
Yellow oil
Yield: 52 %

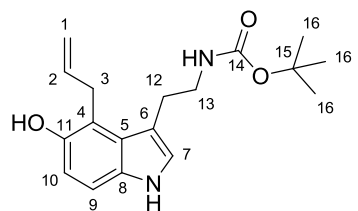
To a solution of **108** (0.22 g, 0.79 mmol, 1.00 eq), in technical grade acetone (10 mL) were added caesium carbonate (0.70 g, 1.99 mmol, 2.50 eq), allyl bromide (0.17 mL, 1.99 mol, 2.50 eq) and potassium iodide (0.13 g, 0.79 mmol, 1.00 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. After this time, the mixture was filtrated through celite and

organic phase was concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **109** as a yellow oil (0.13 g, 52 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.48 (s, 9H, H¹⁶), 2.92 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.7 Hz, H¹²), 3.47 (m, 2H, H¹³), 4.61 (d, 2H, ³J_{HH} = 5.3 Hz, H³), 4.72 (bs, 1H, NH(Boc)), 5.31 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.9 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, H¹), 5.47 (dd, 1H, ²J_{HH} = 0.9 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H¹), 6.14 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 6.91 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, H¹¹), 6.99 (s, 1H, H⁸), 7.08 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, H⁵), 7.26 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H¹⁰), 8.33 (bs, 1H, NH(indole)).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 25.84 (C12), 28.47 (C16), 40.88 (C13), 69.94 (C3), 79.23 (C15), 102.28 (C5), 111.94 (C10 or C11), 112.70 (C7), 112.86 (C10 or C11), 117.39 (C1), 123.01 (C8), 127.75 (C6), 131.79 (C9), 133.97 (C2), 152.91 (C4), 156.10 (C14).

tert-butyl 2-(4-allyl-5-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)ethylcarbamate (**110**)



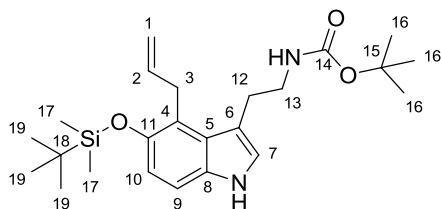
$C_{18}H_{24}N_2O_3$
MW = 316.39 g·mol⁻¹
Yellow oil
Yield: 58 %

A solution of **109** (0.12 g, 0.38 mmol, 1.00 eq) in distilled xylene (mixture of isomers) (4 mL) was heated under reflux condition for 42 h. After this time, xylene was removed under vacuum. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **110** as a yellow oil (70.0 mg, 58 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.48 (s, 9H, H^{16}), 3.04 (m, 2H, H^{12}), 3.46 (m, 2H, H^{13}), 3.79 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, H^3), 4.75 (bs, 1H, $\text{NH}(\text{Boc})$), 5.01 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^1), 5.11 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H^1), 5.23 (bs, 1H, OH), 6.12 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.82 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^{10}), 6.94 (s, 1H, H^7), 7.12 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^9), 8.19 (bs, 1H, $\text{NH}(\text{indole})$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.55 (C12), 28.47 (C16), 30.38 (C3), 41.40 (C13), 79.37 (C15), 110.07 (C9), 112.71 (C10), 112.84 (C6), 115.62 (C1), 115.69 (C4), 123.60 (C7), 126.13 (C5), 132.47 (C8), 136.89 (C2), 147.78 (C11), 156.16 (C14).

***tert*-butyl 2-(4-allyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indol-3-yl)ethylcarbamate (**111**)**



$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$
 MW = 430.65 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Grey oil
 Yield: 72 %

To a solution of **110** (70.00 mg, 0.22 mmol, 1.00 eq) in anhydrous DCM (2 mL) under inert atmosphere were added imidazole (30.00 mg, 0.44 mmol, 2.00 eq) and TBSCl (36.00 mg, 0.24 mmol, 1.10 eq) dissolved in the minimum amount of DCM. Resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 18 h.

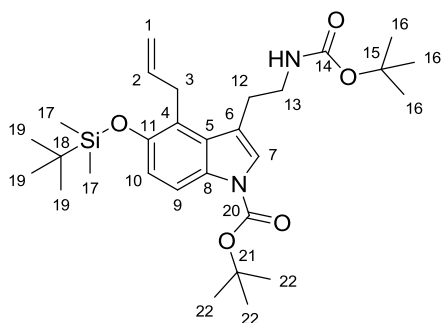
After this time, water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with DCM. Organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20, 70:30 as the eluent to afford **111** as a grey oil (68.00 mg, 72 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.25 (s, 6H, H^{17}), 1.06 (s, 9H, H^{19}), 1.49 (s, 9H, H^{16}), 3.06 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, H^{12}), 3.47 (m, 2H, H^{13}), 3.77 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Hz, H^3), 4.71 (bs, 1H, $\text{NH}(\text{Boc})$), 4.85 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^1), 5.02 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H^1), 6.08 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.79 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H^{10}), 6.96 (s, 1H, H^7), 7.11 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, H^9), 8.13 (bs, 1H, $\text{NH}(\text{indole})$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -3.98 (C17), 18.34 (C18), 25.98 (C19), 27.28 (C12), 28.47 (C16), 30.31 (C3), 41.51 (C13), 79.17 (C15), 109.36 (C9), 113.27 (C6), 114.71 (C1), 114.98 (C10), 120.56 (C4), 123.24 (C7), 126.61 (C5), 132.44 (C8), 137.91 (C2), 146.92 (C11), 156.07 (C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 453.2549, found m/z 453.2547.

***tert*-butyl 4-allyl-3-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indole-1-carboxylate (**112**)**



$\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$
 MW = 530.77 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Colourless oil
 Yield: 96 %

To a solution of **111** (43.00 mg, 99.80 μmol , 1.00 eq) in dry THF (2 mL) under inert atmosphere were successively added triethylamine (42.00 μL , 0.30 mmol, 3.00 eq), Boc_2O (48.00 mg, 0.21 mmol, 2.20 eq) and DMAP (2.40 mg, 19.96 μmol , 0.20 eq). The solution was stirred 48 h at room temperature. Water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with DCM. Organic phases were washed with

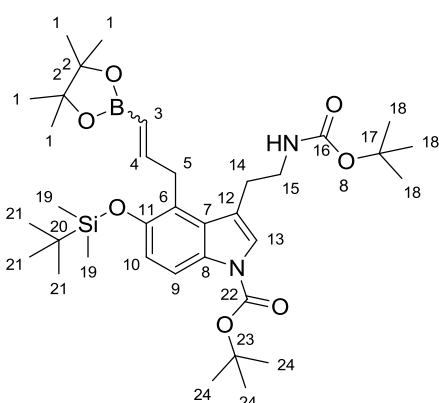
brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **112** as a colourless oil (51.00 mg, 96 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.24 (s, 6H, H^{17}), 1.04 (s, 9H, H^{19}), 1.47 (s, 9H, H^{16}), 1.66 (s, 9H, H^{22}), 2.98 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, H^{12}), 3.45 (m, 2H, H^{13}), 3.71 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, H^3), 4.68 (bs, 1H, $\text{NH}(\text{Boc})$), 4.74 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^1), 5.00 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, H^1), 6.04 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.2$ Hz, H^2), 6.85 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H^{10}), 7.35 (s, 1H, H^7), 7.94 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H^9).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.08 (C17), 18.31 (C18), 25.90 (C19), 27.39 (C12), 28.23 (C22), 28.41 (C16), 29.77 (C3), 40.60 (C13), 79.26 (C15), 83.21 (C21), 113.47 (C9), 114.93 (C1), 116.05 (C10), 118.09 (C6), 121.45 (C4), 124.16 (C7), 129.88 (C5), 131.09 (C8), 137.46 (C2), 149.34 (C11), 149.53 (C20), 156.07 (C14).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 553.3073, found m/z 553.3079.

***tert*-butyl 3-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)ethyl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**113**)**



$C_{35}H_{57}BN_2O_7Si$
 MW = 656.73 g·mol⁻¹
 Pale yellow oil
 Yield: 56 %

To a solution of **112** (50.00 mg, 94.20 μmol, 1.00 eq) in dry toluene (0.2 M) under inert atmosphere were successively added **44** (32.00 μL, 0.18 mmol, 2.00 eq), M71-SiPr (2.30 mg, 2.82 μmol, 0.03 eq) and benzoquinone (5.10 mg, 47.10 μmol, 0.50 eq). The resulting mixture was heated at 60 °C for 20 h. After this time, toluene was removed under reduced pressure and crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **113** as a colourless oil (35.00 mg, 56 %, 56 %).

E/Z: 60/40 mixture of isomers as determined by NMR spectroscopy).

E
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.23 (s, 6H, H¹⁹), 1.01 (s, 9H, H²¹), 1.23 (s, 12H, H¹), 1.45 (s, 9H, H¹⁸), 1.66 (s, 9H, H²⁴), 2.91 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H¹⁴), 3.40-3.45 (m, 2H, H¹⁵), 3.80 (dd, 2H, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H⁵), 4.69 (bs, 1H, NH(Boc)), 5.14 (dt, 1H, ³J_{HH} = 18.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H³), 6.38 (dt, 1H, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ³J_{HH} = 13.8 Hz, H⁴), 6.79-6.87 (m, 1H, H^{ar}), 7.24-7.35 (m, 1H, H^{ar}), 7.91 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.02 (C19), 18.34 (C20), 24.70 (C21), 25.94 (C1), 28.24 (C18 and C24), 29.71 (C14), 31.71 (C5), 65.86 (C15), 82.95 (C2), 83.17 (C17 and C23), 113.60 (C12), 115.96 (C9), 118.14 (C10), 120.74 (C6), 123.17 (C7 or C8), 123.71 (C7 or C8), 124.51 (C13), 149.42 (C11), 152.61 (C4), 155.54 (C16 or C22), 155.89 (C16 or C22).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.64.

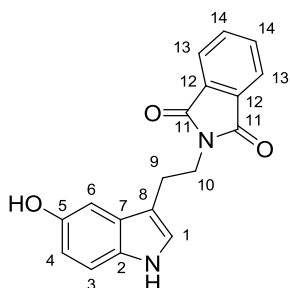
Z
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.24 (s, 6H, H¹⁹), 1.03 (s, 9H, H²¹), 1.36 (s, 12H, H¹), 1.47 (m, 9H, H¹⁸), 1.66 (s, 9H, H²⁴), 3.00 (t, 2H, ³J_{HH} = 6.5 Hz, H¹⁴), 3.40-3.45 (m, 2H, H¹⁵), 4.05 (dd, 2H, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H⁵), 4.87 (bs, 1H, NH(Boc)), 5.14 (dt, 1H, ³J_{HH} = 13.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H³), 6.38 (dt, 1H, ³J_{HH} = 5.2 Hz, ³J_{HH} = 13.8 Hz, H⁴), 6.79-6.87 (m, 1H, H^{ar}), 7.24-7.35 (m, 1H, H^{ar}), 7.91 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -4.00 (C19), 15.28 (C20), 24.93 (C21), 25.92 (C1), 28.44 (C18 and C24), 29.12 (C14), 30.18 (C5), 65.86 (C15), 82.95 (C2), 83.17 (C17 and C23), 113.46 (C12), 116.14 (C9), 117.99 (C10), 120.74 (C6), 123.17 (C7 or C8), 123.71 (C7 or C8), 124.29 (C13), 149.22 (C11), 152.61 (C4), 155.54 (C16 or C22), 155.89 (C16 or C22).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.64.

Via the Phth protection of primary amine of the serotonin

2-(2-(5-hydroxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (114**)**



$C_{18}H_{14}N_2O_3$
 MW = 306.31 g·mol⁻¹
 Yellow powder
 Mp = 218 °C
 Yield: 95 %

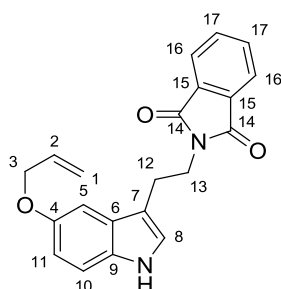
To a solution of serotonin hydrochloride (0.25 g, 1.17 mmol, 1.00 eq) in an anhydrous mixture of toluene/DMF (1/0.5, 7.5 mL) under inert atmosphere were added triethylamine (0.16 mL, 1.17 mmol, 1.00 eq) and phthalic anhydride (0.17 g, 1.17 mmol, 1.00 eq). The resulting mixture was heated under reflux condition (~130 °C) for 15 h. After this time Et₂O was added and the mixture was washed with 1 N HCl. Organic phase was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum

to obtain xx as a yellow powder. **114** was used without further purification (0.34 g, 95%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2.91 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H⁹), 3.80 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, H¹⁰), 6.59 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.3 Hz, H⁴), 6.88 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, H¹), 7.06 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, H⁶), 7.11 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H³), 7.81-7.89 (m, 4H, H¹³ and H¹⁴), 10.51 (bs, 1H, NH(indole)).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 24.48 (C9), 38.61 (C10), 102.52 (C6), 110.09 (C8), 111.86 (C3 or C4), 112.20 (C3 or C4), 123.46 (C13), 123.83 (C1), 128.23 (C7), 131.24 (C2), 132.11 (C12), 134.83 (C14), 150.75 (C5), 168.28 (C11).

2-(2-(5-(allyloxy)-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (115)



$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$
 MW = 346.37 g·mol $^{-1}$
 Yellow powder
 Mp = 165 °C
 Yield: 70 %

To a solution of **114** (0.34 g, 1.11 mmol, 1.00 eq) in technical grade acetone (20 mL) were added caesium carbonate (0.43 g, 2.22 mmol, 2.00 eq), allyl bromide (0.19 mL, 2.22 mmol, 2.00 eq) and potassium iodide (0.18 g, 1.11 mmol, 1.00 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. After this time, the mixture was filtrated through celite and organic phase was concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc

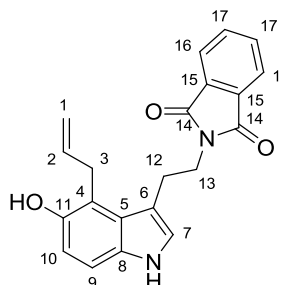
70:30, 60:40 as the eluent to afford **115** as a yellow powder (0.26 g, 70 %).

^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6): δ = 3.09-3.14 (m, 2H, H 12), 3.92-3.98 (m, 2H, H 13), 4.55 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H 3), 5.24 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H 1), 5.46 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Hz, H 1), 6.12 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, H 2), 6.78 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, H 11), 7.19-7.21 (m, 2H, H 5 , H 8), 7.27 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $^5J_{\text{HH}} = 0.5$ Hz, H 10), 7.83-7.87 (m, 4H, H 16 , H 17), 9.90 (bs, 1H, NH(indole)).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6): δ = 24.17 (C12), 38.36 (C13), 69.08 (C3), 101.53 (C5), 111.36 (C7), 111.97 (C10 or C11), 112.16 (C10 or C11), 116.04 (C1), 122.79 (C16), 123.38 (C8), 127.97 (C6), 132.05 (C9), 132.34 (C15), 134.04 (C17), 134.62 (C2), 152.76 (C4), 167.84 (C14).

HRMS ESI (+), CH $_3$ OH/CH $_2$ Cl $_2$ (95/5), calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ [M+Na] $^+$ m/z 369.1215, found m/z 369.1213.

2-(2-(4-allyl-5-hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (116)



$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$
 MW = 346.37 g·mol $^{-1}$
 Yellow powder
 Mp = 174 °C
 Yield: 65 %

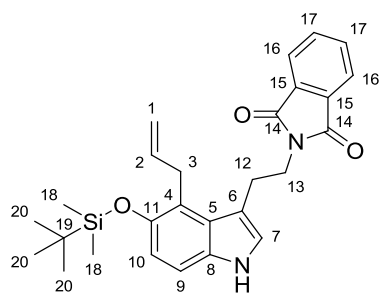
A solution of **115** (0.26 g, 0.75 mmol, 1.00 eq) in distilled xylene (mixture of isomers) (4 mL) was heated under reflux condition for 48 h. After this time, xylene was removed under vacuum. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 60:40 as the eluent to afford **116** as a yellow powder (0.17 g, 65 %).

^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6): δ = 3.21-3.26 (m, 2H, H 12), 3.92-3.97 (m, 4H, H 3 , H 13), 4.90-5.00 (m, 2H, H 1), 6.13 (dddd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 17.0$ Hz, H 2), 6.78 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H 10), 7.10 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, H 9), 7.14 (d, 1H, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, H 7), 7.40 (s, 1H, OH), 7.82-7.89 (m, 4H, H 16 , H 17), 9.81 (bs, 1H, NH(indole)).

^{13}C NMR (75 MHz, Acetone- d_6): δ = 25.98 (C12), 29.74 (C3), 39.65 (C13), 109.65 (C9 or C10), 111.44 (C9 or C10), 111.74 (C6), 113.47 (C1), 115.61 (C4), 122.81 (C16), 123.97 (C7), 126.48 (C5), 132.34 (C15), 132.42 (C8), 134.04 (C17), 138.49 (C2), 148.01 (C11), 167.86 (C14).

HRMS ESI (+), CH $_3$ OH/CH $_2$ Cl $_2$ (95/5), calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ [M+Na] $^+$ m/z 369.1215, found m/z 369.1214.

2-(2-(4-allyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indol-3-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (**117**)



$C_{27}H_{32}N_2O_3Si$
MW = 460.64 g·mol⁻¹
Pale yellow powder
Mp = 152 °C
Yield: 91 %

To a solution of **116** (0.17 g, 0.49 mmol, 1.00 eq) in anhydrous DCM (18 mL) under inert atmosphere were added imidazole (66.00 mg, 0.98 mmol, 2.00 eq) and TBSCl (81.00 mg, 0.54 mmol, 1.10 eq) dissolved in the minimum amount of anhydrous DCM. Resulting mixture was allowed to stir at room temperature for five days. After this time, water was added to quench the reaction and the mixture was then extracted with DCM. Organic phases were

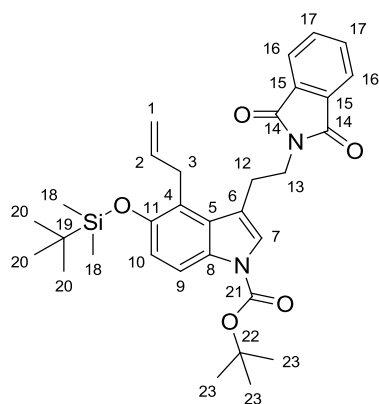
washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **117** as a pale yellow powder (205.0 mg, 91 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.26 (s, 6H, H¹⁸), 1.08 (s, 9H, H²⁰), 3.24 (t, 2H, ³J_{HH} = 7.7 Hz, H¹²), 3.95-4.02 (m, 4H, H³, H¹³), 4.87 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 17.3 Hz, H¹), 5.01 (dd, 1H, ²J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, H¹), 6.16 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 5.1 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.3 Hz, H²), 6.81 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H¹⁰), 7.06 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H⁷), 7.11 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H⁹), 7.70-7.73 (m, 2H, H¹⁷), 7.86-7.88 (m, 2H, H¹⁸), 8.10 (bs, 1H, NH(indole)).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -3.97 (C18), 18.36 (C19), 26.01 (C20), 26.13 (C12), 30.12 (C13), 39.90 (C3), 109.36 (C9), 112.55 (C6), 114.58 (C1), 115.05 (C10), 120.65 (C4), 123.22 (C16), 123.79 (C7), 126.62 (C5), 132.22 (C15), 132.34 (C8), 133.92 (C17), 138.10 (C2), 146.99 (C11), 168.45 (C14).

HRMS ESI (+), CH₃OH/CH₂Cl₂ (95/5), calculated for C₂₇H₃₂N₂O₃Si [M+Na]⁺ m/z 483.2079, found m/z 483.2079.

tert-butyl 4-allyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**118**)



$C_{32}H_{40}N_2O_5Si$
MW = 560.75 g·mol⁻¹
White powder
Mp = 155 °C
Yield: 82 %

To a solution of **117** (100.00 mg, 0.22 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3 mL) under inert atmosphere were added triethylamine (90.70 μ L, 0.65 mmol, 3.00 eq), Boc₂O (95.00 mg, 0.43 mmol, 2.00 eq) and DMAP (5.30 mg, 43.40 μ mol, 0.20 eq). The solution was stirred 12 h at room temperature. Water was added to quench the reaction and the mixture was diluted in Et₂O. Organic phase was washed with cold 1 N HCl then washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Crude product was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc

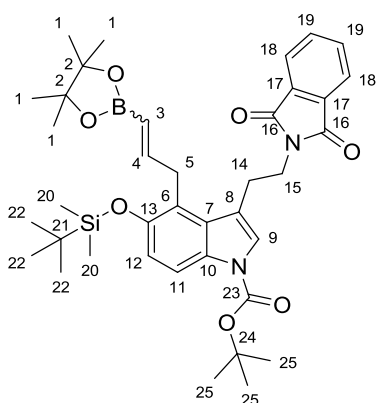
90:10 as the eluent to afford **118** as a white powder (99.00 mg, 82 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.25 (s, 6H, H¹⁸), 1.05 (s, 9H, H²⁰), 1.67 (s, 9H, H²³), 3.17 (m, 2H, H¹²), 3.88-3.89 (m, 2H, H³), 3.98-4.01 (m, 2H, H¹³), 4.73 (ddt, 1H, ²J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹), 4.99 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 1.7 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹), 6.10 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 10.2 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 6.87 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H¹⁰), 7.47 (s, 1H, H⁷), 7.73-7.77 (m, 2H, H¹⁷), 7.87-7.91 (m, 2H, H¹⁶), 7.96 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H⁹).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = -4.07 (C18), 18.33 (C19), 25.93 (C20), 26.01 (C12), 28.23 (C23), 29.58 (C3), 38.94 (C13), 83.18 (C22), 113.42 (C9), 114.78 (C1), 116.16 (C10), 117.29 (C6), 121.53 (C4), 123.28 (C16), 124.79 (C7), 129.75 (C5 or C8), 131.08 (C5 or C8), 132.20 (C15), 133.97 (C17), 137.64 (C2), 149.40 (C11), 149.46 (C21), 168.27 (C14).

HRMS ESI (+), CH₃OH/CH₂Cl₂ (95/5), calculated for C₃₂H₄₀N₂O₅Si [M+Na+CH₃OH]⁺ m/z 615.2866, found m/z 615.2881.

***tert*-butyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-3-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**119**)**



$C_{38}H_{51}BN_2O_7Si$
 MW = 686.71 g·mol⁻¹
 Pale yellow oil
 Yield: 12 %

To a solution of **118** (0.10 g, 0.17 mmol, 1.00 eq) in dry toluene (0.2 M) under inert atmosphere were successively added **44** (60.00 μL, 0.35 mmol, 2.00 eq), M71-SiPr (4.32 mg, 5.25 μmol, 0.03 eq) and benzoquinone (9.50 mg, 87.50 μmol, 0.50 eq). The resulting mixture was heated at 60 °C for 20 h. After this time, toluene was removed under reduced pressure and crude was purified on column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **119** as a colourless oil (15.00 mg, 12 %, *E/Z*: 60/40 as determined by ¹H NMR spectroscopy).

E
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.23 (s, 6H, H²⁰), 1.02 (s, 9H, H²²), 1.28 (s, 12H, H¹), 1.65 (s, 9H, H²⁵), 3.06-3.11 (m, 2H, H¹⁴), 3.92-4.05 (m, 4H, H⁵, H¹⁵), 5.11 (dt, 1H, ³J_{HH} = 17.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H³), 6.81-6.90 (m, 1H, H⁴), 6.84 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H¹²), 7.43 (bs, 1H, H⁹), 7.69-7.72 (m, 2H, H¹⁹), 7.81-7.84 (m, 2H, H¹⁸), 7.92 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H¹¹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.05 (C20), 17.32 (C21), 23.66 (C1), 24.93 (C22), 27.21 (C25), 29.16 (C14), 30.48 (C5), 37.79 (C15), 81.81 (C2), 82.09 (C24), 109.46 (C11), 112.25 (C8), 115.04 (C12), 116.29 (C6), 119.87 (C7), 122.26 (C18), 123.71 (C9), 130.07 (C10), 131.20 (C17), 132.89 (C19), 148.43 (C13), 151.80 (C4), 154.64 (C23), 167.19 (C16).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.42.

Z
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.24 (s, 6H, H²⁰), 1.03 (s, 9H, H²²), 1.28 (s, 12H, H¹), 1.65 (s, 9H, H²⁵), 3.23-3.28 (m, 2H, H¹⁴), 3.92-3.97 (m, 2H, H¹⁵), 4.13 (dd, 1H, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H⁵), 5.40 (dt, 1H, ³J_{HH} = 10.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.1 Hz, H³), 6.41 (dt, 1H, ³J_{HH} = 5.5 Hz, ³J_{HH} = 10.6 Hz, H⁴), 6.83 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H¹²), 7.43 (bs, 1H, H⁹), 7.73-7.75 (m, 2H, H¹⁹), 7.86-7.89 (m, 2H, H¹⁸), 7.92 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H¹¹).

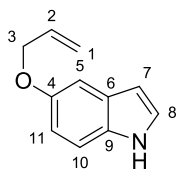
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = -5.01 (C20), 17.33 (C21), 23.88 (C1), 24.96 (C22), 27.14 (C25), 28.68 (C14), 31.48 (C5), 37.07 (C15), 81.84 (C2), 82.09 (C24), 109.46 (C11), 112.48 (C8), 115.04 (C12), 116.76 (C6), 119.87 (C7), 122.15 (C18), 123.71 (C9), 130.07 (C10), 131.19 (C17), 132.77 (C19), 148.43 (C13), 151.80 (C4), 154.64 (C23), 167.11 (C16).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 29.42.

HRMS ESI (+), CH₃OH/CH₂Cl₂ (95/5), calculated for C₃₈H₅₁BN₂O₇S [M+Na]⁺ m/z 709.3456, found m/z 709.3461.

Via the utilization of 5-hydroxyindole

5-(allyloxy)-1*H*-indole (120**)**



$C_{11}H_{11}NO$
 MW = 173.21 g·mol⁻¹
 Pale yellow oil
 Yield: 97 %

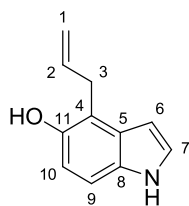
To a solution of 5-hydroxyindole (0.30 g, 2.25 mmol, 1.00 eq), in technical grade acetone (10 mL) were added caesium carbonate (0.88 g, 2.70 mmol, 1.20 eq), allyl bromide (0.21 mL, 2.47 mol, 1.10 eq) and potassium iodide (0.37 g, 0.22 mmol, 0.10 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 h. After this time, the mixture was filtrated through celite and organic phase was

concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **120** as a pale yellow oil (0.38 g, 97 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.66 (ddd, 2H, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H³), 5.37 (ddt, 1H, ²J_{HH} = 2.8 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H¹), 5.53 (ddt, 1H, ²J_{HH} = 2.8 Hz, ³J_{HH} = 17.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H¹), 6.21 (ddt, 1H, ³J_{HH} = 5.3 Hz, ³J_{HH} = 10.5 Hz, ³J_{HH} = 17.3 Hz, H²), 6.55-6.56 (m, 1H, H⁷), 6.99 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, H¹¹), 7.17-7.18 (m, 1H, H⁸), 7.23 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 2.4 Hz, H⁵), 7.29 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H¹⁰), 8.08 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 69.33 (C3), 102.36 (C5 or C7), 104.04 (C5 or C7), 111.86 (C11), 113.03 (C10), 117.49 (C1), 125.13 (C8), 128.33 (C6), 131.25 (C9), 134.07 (C2), 153.18 (C4).

4-allyl-1H-indol-5-ol (**121**)

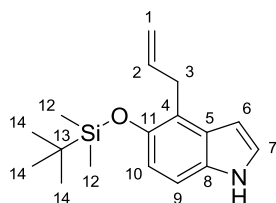


$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$
MW = $173.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Yellow crystals
Yield: 72 %

A solution of **120** (0.38 g, 2.19 mmol, 1.00 eq) in *N,N'*-dimethylaniline (3.8 mL) was heated at 200 °C for 4 h. After this time, the solution was cooled to room temperature. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20, 75:25 as the eluent to afford **121** as a yellow oil which crystallized slowly in the fridge (0.27 g, 72 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.73 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6 \text{ Hz}$, H^3), 4.94 (bs, 1H, OH), 5.17 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 3.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.0 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6 \text{ Hz}$, H^1), 5.24 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 3.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 17.4 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6 \text{ Hz}$, H^1), 6.13 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 17.4 \text{ Hz}$, H^2), 6.54-6.56 (m, 1H, H^6), 6.83 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6 \text{ Hz}$, H^{10}), 7.15-7.19 (m, 2H, H^7 , H^9), 8.09 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 31.81 (C3), 100.65 (C6), 109.97 (C9), 112.72 (C10), 114.91 (C4), 115.86 (C1), 124.93 (C7), 128.58 (C5), 131.12 (C8), 136.38 (C2), 147.37 (C11).

4-allyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1H-indole (**122**)



$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NOSi}$
MW = $287.47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Pale pink oil
Yield: 99 %

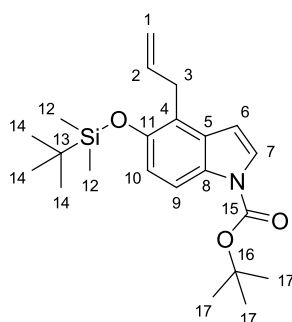
To a solution of **121** (0.27 g, 1.58 mmol, 1.00 eq) in anhydrous DCM (3 mL) under inert atmosphere were added imidazole (0.21 g, 3.16 mmol, 2.00 eq) and TBSCl (0.26 g, 1.74 mmol, 1.10 eq) dissolved in the minimum amount of anhydrous DCM. Resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 18 h. Water was then added to quench the reaction and the mixture was then extracted

with DCM. Organic phases were washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **122** as a pale pink oil (0.45 g, 99 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.31 (s, 6H, H^{12}), 1.14 (s, 9H, H^{14}), 3.75 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5 \text{ Hz}$, H^3), 5.08 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 3.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.0 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5 \text{ Hz}$, H^1), 5.16 (ddt, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 3.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 17.1 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5 \text{ Hz}$, H^1), 6.11 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.0 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 17.1 \text{ Hz}$, H^2), 6.57-6.59 (m, 1H, H^6), 6.85 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6 \text{ Hz}$, H^{10}), 7.12-7.16 (m, 2H, H^7 , H^9), 7.94 (bs, 1H, NH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -3.95 (C12), 18.39 (C13), 26.04 (C14), 31.83 (C3), 101.16 (C6), 109.22 (C9), 114.74 (C1), 115.35 (C10), 120.18 (C4), 124.60 (C7), 128.79 (C5), 131.21 (C8), 137.04 (C2), 146.29 (C11).

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NOSi}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ m/z 310.1603, found m/z 310.1600.

tert-butyl 4-allyl-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1H-indole-1-carboxylate (**123**)



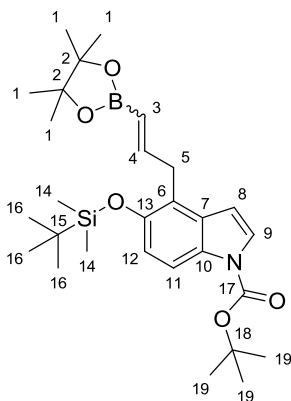
$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$
MW = $387.59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 91 %

To a solution of **122** (0.45 g, 1.56 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (3 mL) under inert atmosphere were successively added triethylamine (0.65 mL, 4.68 mmol, 3.00 eq), Boc_2O (0.68 g, 3.13 mmol, 2.00 eq) and DMAP (38.00 mg, 0.31 mmol, 0.20 eq). The solution was stirred 30 min at room temperature. The reaction mixture was diluted in Et_2O . Organic phase was washed with cold 1 *N* HCl then washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under vacuum. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5

as the eluent to afford **123** as a colourless oil (0.55 g, 91 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.26 (s, 6H, H^{12}), 1.07 (s, 9H, H^{14}), 1.69 (s, 9H, H^{17}), 3.64 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, H^3), 4.98-5.01 (m, 1H, H^1), 5.04-5.05 (m, 1H, H^1), 6.00 (ddt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 18.1$ Hz, H^2), 6.57 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, H^6), 6.86 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H^{10}), 7.58 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, H^7), 7.88 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, H^9). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = -4.07 (C12), 18.32 (C13), 25.91 (C14), 28.22 (C17), 31.26 (C3), 83.31 (C16), 105.89 (C6), 113.41 (C9), 114.87 (C1), 116.38 (C10), 121.02 (C4), 126.07 (C7), 130.10 (C5), 131.54 (C8), 136.63 (C2), 148.61 (C11), 149.81 (C15).
HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 410.2127, found m/z 410.2125.

***tert*-butyl 5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (**124**)**



$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{BNO}_5\text{Si}$
MW = 513.55 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Colourless oil
Yield: 55 %

To a solution of **123** (0.10 g, 0.26 mmol, 1.00 eq) in dry toluene (0.2 M) under inert atmosphere were successively added **44** (87.00 μL , 0.51 mmol, 2.0 eq), M71-SiPr (6.40 mg, 7.77 μmol , 0.03 eq) and benzoquinone (14.00 mg, 0.12 mmol, 0.50 eq). The resulting mixture was heated at 60 $^\circ\text{C}$ for 18 h. After this time, toluene was removed under reduced pressure and crude was purified on column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **124** as a colourless oil (73.00 mg, 55 %, *E/Z*: 90/10 as determined by ^1H NMR spectroscopy).

E

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.24 (s, 6H, H^{14}), 1.05 (s, 9H, H^{16}), 1.24 (s, 12H, H^1), 1.68 (s, 9H, H^{19}), 3.72 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^5), 5.38 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 18.1$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz, H^3), 6.52 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, H^8), 6.77 (dt, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 18.1$ Hz, H^4), 6.83 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^{12}), 7.55 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, H^9), 7.86 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^{11}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = -4.03 (C14), 18.33 (C15), 24.74 (C1), 25.94 (C16), 28.22 (C19), 33.18 (C5), 82.93 (C2), 83.27 (C18), 106.03 (C8), 113.48 (C11), 116.28 (C12), 120.20 (C6), 126.08 (C9), 130.02 (C7), 131.69 (C10), 148.78 (C13), 149.80 (C17), 151.63 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.80.

Z

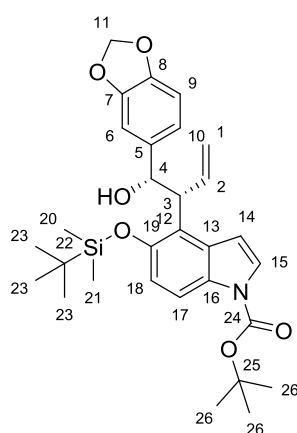
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.27 (s, 6H, H^{14}), 1.06 (s, 9H, H^{16}), 1.24 (s, 12H, H^1), 1.68 (s, 9H, H^{19}), 3.72 (dd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.1$ Hz, H^5), 5.37-5.40 (m, 1H, H^3), 6.50-6.57 (m, 2H, H^4 , H^8), 6.83 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^{12}), 7.55 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, H^9), 7.86 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, H^{11}).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = -4.03 (C14), 18.33 (C15), 24.99 (C1), 25.94 (C16), 28.22 (C19), 33.18 (C5), 83.04 (C2), 83.27 (C18), 106.46 (C8), 113.29 (C11), 116.28 (C12), 120.20 (C6), 126.08 (C9), 130.02 (C7), 131.69 (C10), 148.58 (C13), 149.80 (C17), 152.98 (C4).

^{11}B NMR (96 MHz, CDCl_3): δ = 29.80.

HRMS ESI (+), CH_3OH , calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{BNO}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 536.2979, found m/z 536.2979.

***tert*-butyl 4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-hydroxybut-3-en-2-yl)-5-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indole-1-carboxylate ((±)-126)**



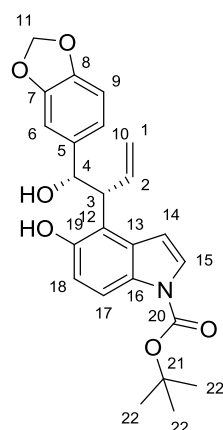
$C_{30}H_{39}NO_6Si$
MW = 537.71 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 55 %

To a solution of [(Ir(cod)(PPh₂Me)₂)(PF₆)] (0.15 g, 0.17 mmol, 0.15 eq) in anhydrous THF (5 mL) under inert atmosphere was injected bubbling H₂ to obtain a colourless solution. Excess H₂ was removed by argon and **124** (0.60 g, 1.16 mmol, 1.00 eq) diluted in the minimum amount of dry THF was added dropwise. The resulting mixture was allowed to stir 2 h at room temperature. After this time, all volatiles were removed under vacuum. Dry THF was added followed by piperonal (0.15 g, 1.04 mmol, 0.90 eq). Resulting mixture was allowed to stir 48 h at room temperature. The solution was then concentrated under vacuum and crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the

eluent to afford ((±)-**126** and the excess aldehyde as a mixture as a colourless oil (73.00 mg, 55 %). Crude was used without any further purification

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.23 (s, 3H, H²⁰ or H²¹), 0.24 (s, 3H, H²⁰ or H²¹), 1.07 (s, 9H, H²³), 1.66 (s, 9H, H²⁶), 4.30 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H³), 5.18 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.6 Hz, H⁴), 5.21-5.28 (m, 2H, H¹), 5.82 (d, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, H¹¹), 5.83 (d, 1H, ²J_{HH} = 1.4 Hz, H¹¹), 6.47-6.56 (m, 3H, H², H⁹, H¹⁰), 6.58 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.7 Hz, H¹⁴), 6.69 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H¹⁸), 6.76 (bs, 1H, H⁶), 7.54 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.7 Hz, H¹⁵), 7.80 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.9 Hz, H¹⁷).

***tert*-butyl 4-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-hydroxybut-3-en-2-yl)-5-hydroxy-1*H*-indole-1-carboxylate ((±)-127)**



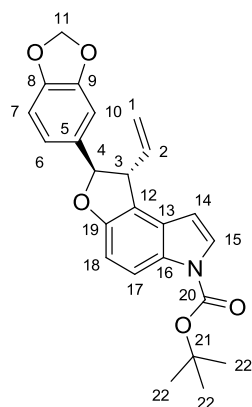
$C_{24}H_{25}NO_6$
MW = 423.45 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 88 %

To a solution of ((±)-**126** (0.25 g, 0.46 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (2 mL) under inert atmosphere was added 1 M TBAF solution in THF (0.55 mL, 0.55 mmol, 1.20 eq). The resulting yellow mixture was allowed to stir at room temperature for 1 h. After this time, water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with Et₂O, organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10, 80:20 as the eluent to afford ((±)-**127** as a colourless oil (0.17 g, 88 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.67 (s, 9H, H²²), 3.32 (bs, 1H, OH), 4.01 (dd, 1H, ³J_{HH} = 3.5 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, H³), 4.98 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.5 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.5 Hz, H¹), 5.17 (ddd, 1H, ²J_{HH} = 1.5 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H¹), 5.21 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.5 Hz, H⁴), 5.95 (d, 1H, ²J_{HH} = 1.6 Hz, H¹¹), 5.96 (d, 1H, ²J_{HH} = 1.6 Hz, H¹¹), 6.42 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 7.1 Hz, ³J_{HH} = 10.3 Hz, ³J_{HH} = 17.2 Hz, H²), 6.46 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.7 Hz, H¹⁴), 6.74 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H¹⁸), 6.81 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, H¹⁰), 6.88 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, H⁹), 6.89 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, H⁶), 7.54 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.7 Hz, H¹⁵), 7.90 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H¹⁷), 7.91 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.19 (C22), 52.66 (C3), 76.87 (C4), 83.57 (C21), 101.03 (C11), 105.18 (C14), 106.63 (C17 or C18), 107.99 (C17 or C18), 114.81 (C6 or C9), 115.38 (C6 or C9), 118.05 (C12), 118.59 (C1), 119.33 (C10), 126.11 (C15), 129.67 (C13), 130.37 (C16), 131.07 (C5), 132.76 (C2), 136.59 (C7 or C8), 146.98 (C7 or C8), 147.55 (C19), 150.03 (C20).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₄H₂₅NO₆ [M+Na]⁺ m/z 446.1579, found m/z 446.1577.



C₂₄H₂₃NO₅
 MW = 405.44 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 81 %

To a solution of the (±)-**127** (0.22 g, 0.52 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (18 mL) were successively added PPh₃ (0.17 g, 0.65 mmol, 1.25 eq) and DIAD (0.13 mL, 0.65 mmol, 1.25 eq). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was next evaporated in *vacuo*, and thereafter, purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford (±)-**128** as a colourless oil (0.17 g, 81 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.70 (s, 9H, H²²), 4.26 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H³), 5.28-5.31 (m, 2H, H¹), 5.38 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, H⁴), 5.98 (s, 2H, H¹¹), 6.08 (ddd, 1H, ³J_{HH} = 8.4 Hz, ³J_{HH} = 10.1 Hz, ³J_{HH} = 16.9 Hz, H²), 6.48 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.7 Hz, H¹⁴), 6.83 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H¹⁸), 6.92 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, H⁷), 6.93 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.8 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H⁶), 6.96 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H¹⁰), 7.62 (d, 1H, ³J_{HH} = 3.7 Hz, H¹⁵), 8.05 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H¹⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.23 (C22), 56.25 (C3), 83.58 (C21), 90.05 (C4), 101.12 (C11), 104.23 (C14), 106.41 (C10 or C17 or C18), 106.60 (C10 or C17 or C18), 108.21 (C10 or C17 or C18), 115.22 (C7), 117.68 (C1), 118.26 (C12), 119.63 (C6), 127.32 (C13 or C16), 127.89 (C13 or C16), 134.71 (C5), 137.55 (C2), 147.50 (C8 or C9), 147.97 (C8 or C9), 149.72 (C20), 155.24 (C19).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₄H₂₃NO₅ [M+Na]⁺ m/z 428.1473, found m/z 428.1469.

Chapitre 5 :

**Développement d'une réaction tandem
isomérisation/métathèse croisée
appliquée à la synthèse de vinylboronates**

Au cours de nos recherches pour mettre au point la synthèse de 3-aryl-1-propénylboronates, nous avons découvert que dans des conditions très particulières il était possible de réaliser une séquence inattendue d'isomérisation/métathèse pour conduire au *Trans*-aryl-vinylboronate (Schéma 167).

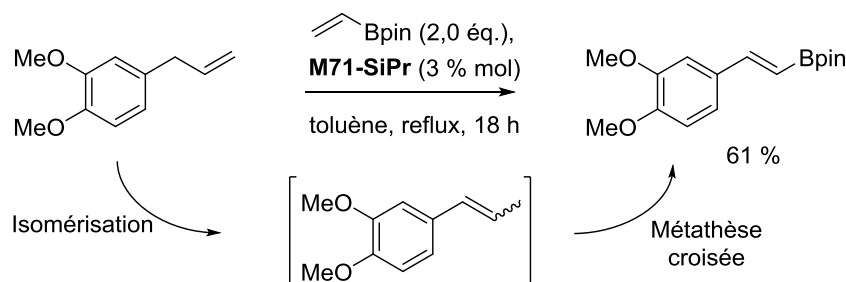


Schéma 167 : Réaction inattendue d'isomérisation suivie d'une réaction de métathèse

Cette réaction tandem d'isomérisation/métathèse est remarquable car le 3-aryl-1-propénylboronate attendu n'est pas observé en RMN. La migration de la double liaison de l'allylbenzène est visiblement très rapide dans les conditions réactionnelles employées. La sélectivité de la métathèse est très encourageante car les produits résultant d'un homocouplage sont présents mais de manière très minoritaire. Ces deux points rendent cette synthèse attractive.

Ces vinylboronates sont des intermédiaires de synthèse intéressants, la fonction ester boronique pouvant être aisément transformée en un autre groupement fonctionnel (A titre d'exemple, se reporter aux applications proposées en paragraphe 3 de ce chapitre). Ces intermédiaires ont également trouvé des applications en synthèse totale de molécules complexes.¹⁻³

Des exemples de séquences isomérisation/métathèse sont décrits dans la littérature.^{4,5} Toutefois, à notre connaissance, aucun exemple n'utilise un seul catalyseur de métathèse pour réaliser les deux étapes. En effet, un co-catalyseur (généralement un hydrure) est utilisé pour réaliser la réaction de migration de la double liaison.

1 La synthèse de (*E*)-2-aryl-vinylboronates dans la littérature

La synthèse de (*E*)-2-aryl-vinylboronate est bien documentée dans la littérature, le réactif de départ variant selon la méthode employée. Les (*E*)-2-aryl-vinylboronates sont accessibles depuis le phénylacétylène, le styrène ou encore le bromure de vinyle *via* des méthodes qui seront présentées ci-après. L'obtention de ces dérivés à partir d'un allylbenzène n'a jamais été décrite (Schéma 168).

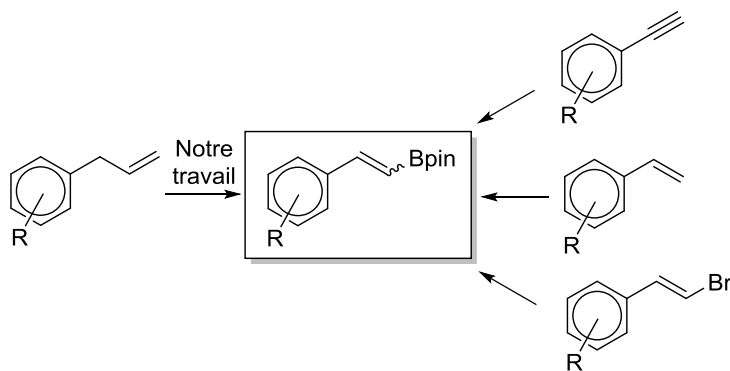


Schéma 168 : Méthodes pour obtenir des vinylboronates aromatiques

1.1 A partir de l'alcyne

1.1.1 Réaction d'hydroboration

La voie la plus empruntée est vraisemblablement l'hydroboration de l'alcyne correspondant.^{6,7} Le catécholborane ou le pinacolborane préparés à partir de quantités équimolaires de diols (respectivement 1,2-dihydroxybenzène et pinacol) et de borane complexé avec du diméthylsulfure ou du tétrahydrofurane sont des réactifs couramment utilisés. Cette réaction s'effectue avec une sélectivité *Syn*, l'addition des atomes de bore et d'hydrogène se faisant sur le même côté de la triple liaison. La double liaison formée est donc de configuration *E*. La réaction d'hydroboration d'alcyne obéit à la règle anti-Markovnikov, le bore venant s'ajouter sur le carbone le moins substitué. Les rendements obtenus sont généralement compris entre 60 et 80 %. Un catalyseur peut éventuellement être ajouté afin de réaliser une réaction d'hydroboration dans des conditions douces (Schéma 169).⁸

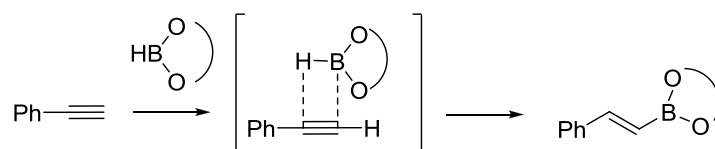


Schéma 169 : Principe de l'hydroboration d'alcynes aromatiques

Snieckus et son équipe ont rapporté en 2003 l'utilisation d'un autre agent d'hydroboration, le di(isopropylprényl)borane, qui est facile à générer. Après traitement aqueux, suivi par l'ajout successif de formaldéhyde et de pinacol, le (*E*)-2-phényl-vinylboronate est obtenu avec un rendement de 83 % et une excellente sélectivité (Schéma 170).⁹

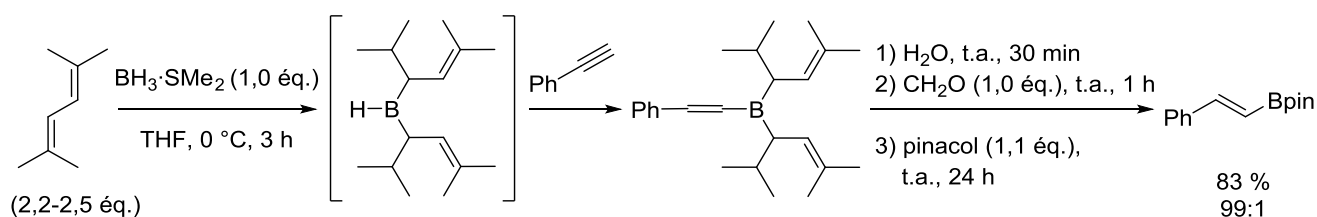


Schéma 170 : Hydroboration avec du di(isopropylprényl)borane

1.1.2 Réaction avec du bis(pinacolato)diboron

Luo *et coll.* publient en 2008 une hydroboration avec du bis(pinacolato)diboron en présence de palladium.² De cette manière, ils sont parvenus à synthétiser le (*E*)-2-aryl-vinylboronate avec un rendement de 70 %. Un intermédiaire avancé de la (*E*)-Doxepin est obtenu par cette méthode (Schéma 171).

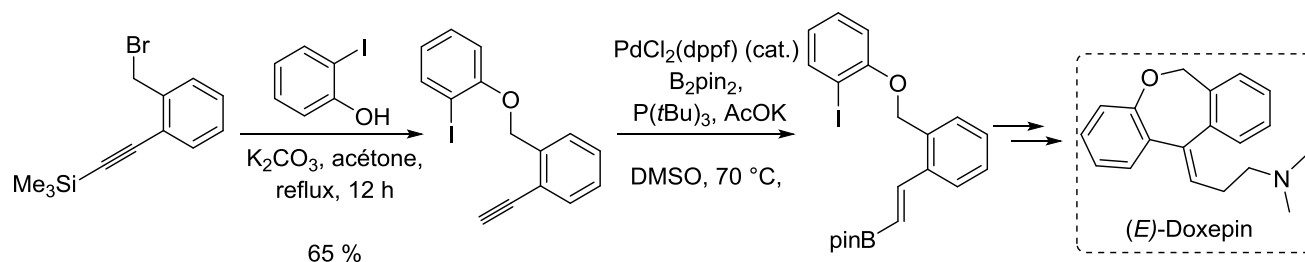


Schéma 171 : Synthèse totale de la (E)-Doxepin *via* une hydroboration d'un alcyne aromatique

L'équipe de Yun a beaucoup travaillé sur la mise au point de méthodes permettant d'introduire des esters boroniques avec un système catalytique à base de cuivre.^{10,11} Leur protocole fonctionne particulièrement bien sur les molécules portant un groupement électroattracteur. Le (E)-2-phényl-vinylboronate est obtenu avec un rendement quantitatif et une sélectivité complète (Schéma 172).

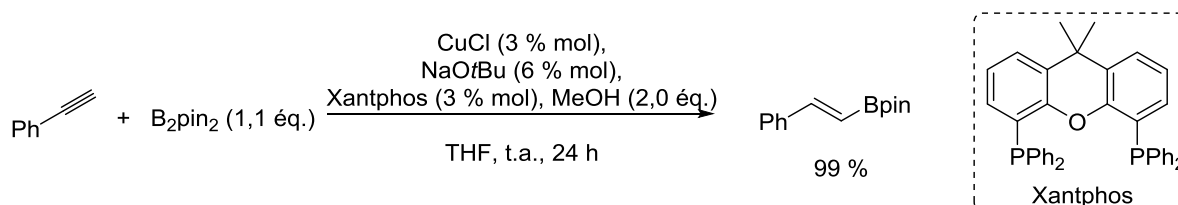


Schéma 172 : Introduction de l'ester boronique par catalyse au cuivre

Avec un catalyseur de type $NHC(Cu)$ et du B_2pin_2 , l'équipe de Hoveyda a rapporté la possibilité d'introduire une fonction ester boronique sur un alcyne portant un groupement aromatique avec une excellente sélectivité pouvant aller jusqu'à 98/2 en faveur de l'isomère β et des rendements de l'ordre de 80 % (Schéma 173).¹²

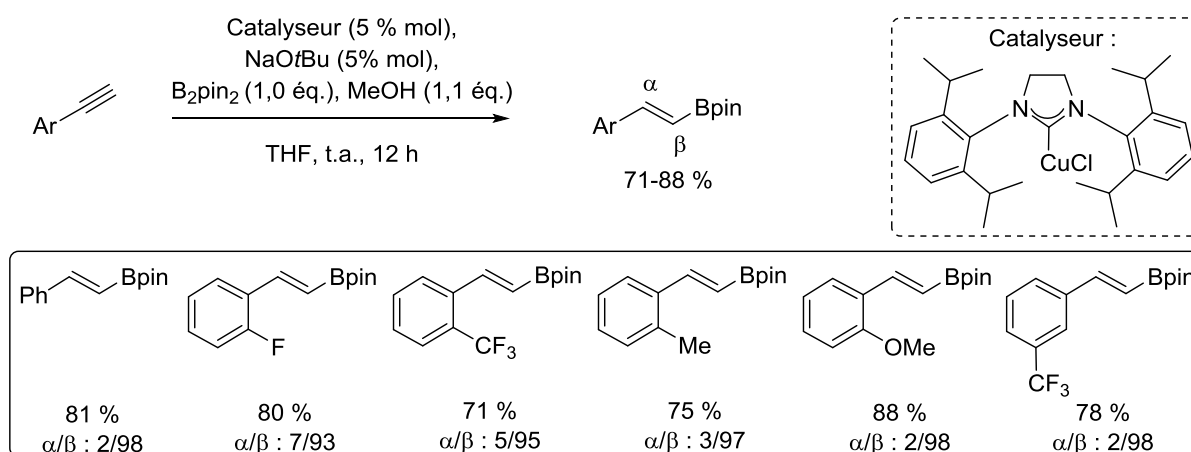


Schéma 173 : Insertion sélective du Bpin en position β

1.2 A partir d'un dérivé halogéné

En 1993, Whiting *et coll.* ont étudié la compétition entre les réactions de Heck et de Suzuki.¹³ Les sélectivités obtenues sont bonnes toutefois, une mise au point de la réaction est nécessaire pour chaque exemple en faisant notamment varier le catalyseur au palladium ou la base utilisée (Schéma 174). Cette stratégie a déjà été utilisée pour la synthèse de molécules bio-actives.¹⁴

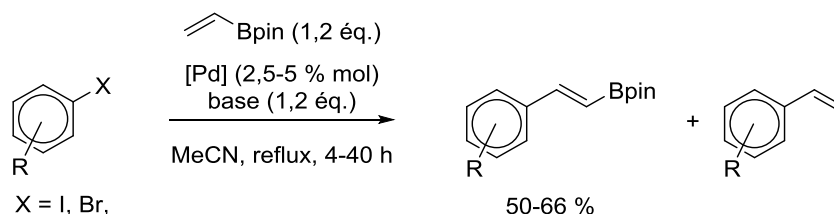


Schéma 174 : Compétition entre les réactions de Heck et de Suzuki

La réaction de borylation a également été envisagée pour réaliser les (*E*)-2-phényl-vinylboronates par Buchwald *et al.* en 2008.¹⁵ La réaction entre un bromure et le pinacol borane en présence d'un catalyseur au palladium et de SPhos permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement de 68 %. (Schéma 175). Cette méthode nécessite toutefois la synthèse du dérivé halogéné de manière stéréosélective.

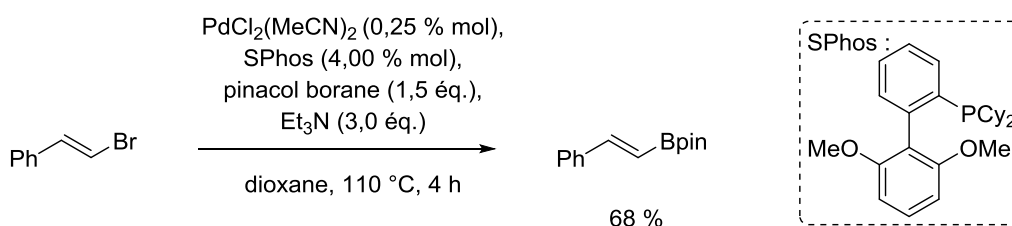


Schéma 175 : Echange halogène métal

1.3 A partir du styrène correspondant

1.3.1 En utilisant un métal de transition

De nombreux travaux ont été effectués sur l'hydroboration de styrènes.¹⁶ En 1999, Murata *et al.* ont publié des travaux intéressants sur le couplage entre des dérivés styréniques et le pinacol borane en présence d'un catalyseur au rhodium.¹⁷ La sélectivité en faveur de la formation du vinylboronate est excellente avec une diastéréosélectivité exclusive en faveur de l'isomère *E*. Parmi les sous produits, on observe la formation de composés qui résultent d'une réaction d'hydroboration (Schéma 176).

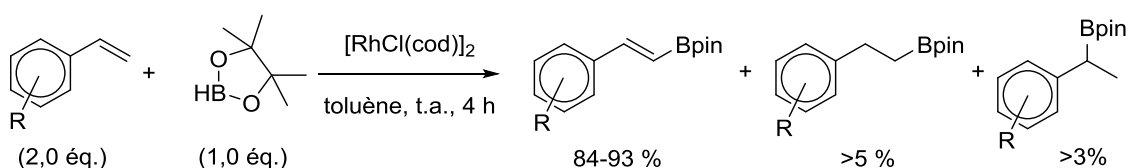


Schéma 176 : Synthèse de vinylboronates catalysée au rhodium

Une autre stratégie pour accéder à ce type de produit consiste à utiliser comme réactif de départ le vinyl boronate. A titre d'exemple, Szabó *et al.* ont publié récemment la synthèse du 2-phényl vinylboronate *via* la préparation d'un diboronate qui est lui-même engagé dans une réaction de Suzuki avec de l'iodobenzène.¹⁸ Le produit de réaction est obtenu avec un rendement de 86 % sur deux étapes (Schéma 177).

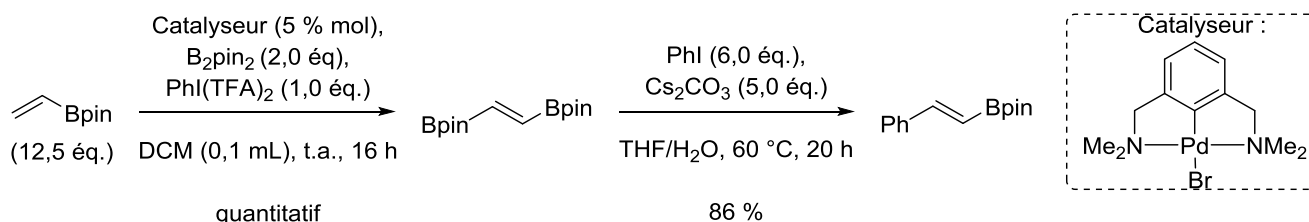


Schéma 177 : Activation C–H suivie d'une réaction de Suzuki-Miyaura

Plus récemment, Iwasawa et son équipe ont rapporté la possibilité d'introduire sélectivement l'ester boronique sur la position β d'un styrène en utilisant un catalyseur "pince" particulier.¹⁹ En présence du catalyseur et d'un équivalent de B₂pin₂, le (*E*)-2-phényl-vinylboronate est obtenu sélectivement avec un rendement de 92 % (Schéma 178).

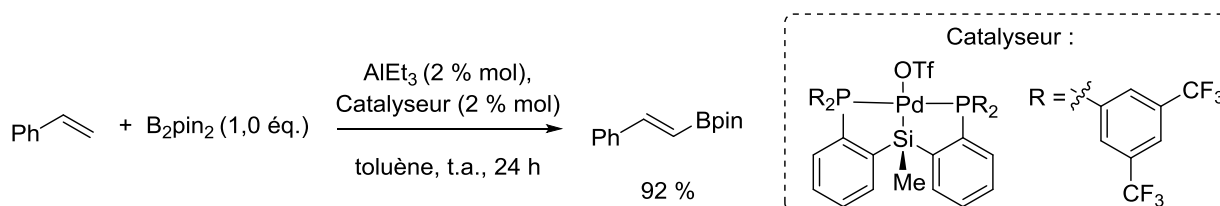


Schéma 178 : Introduction en position β de l'ester boronique sur un styrène

1.3.2 *Via* une réaction de métathèse croisée

Une dernière façon de réaliser ce type d'intermédiaire réactionnel repose sur la métathèse croisée entre le vinylpinacol boronate et le styrène. En 2003, l'équipe de Grubbs applique la métathèse croisée à la synthèse de 2-aryl-vinylboronates diversement fonctionnalisés. Les rendements obtenus sont bons et la stéréosélectivité excellente pour l'oléfine de configuration *E* (Schéma 179).²⁰

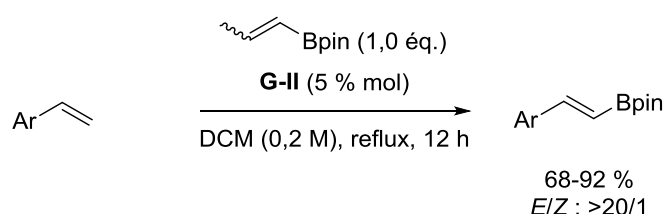


Schéma 179 : Synthèse de phénylvinylboronates *via* une métathèse croisée

Peu de travaux ont été dévolus à cette dernière méthode. Les derniers travaux en date ont été publiés très récemment par l'équipe de Hoveyda. Avec un catalyseur à base de molybdène ils ont synthétisés des (*Z*)-2-aryl-vinylboronates.²¹

2 Mise au point de la séquence isomérisation/métathèse croisée

2.1 Mise au point de la séquence avec le 4-allyl-1,2-diméthoxy benzène

Afin de mettre au point la séquence isomérisation/métathèse, le 4-allyl-1,2-diméthoxy benzène a été conservé pour notre étude (voir Chapitre 3). Comme mentionné précédemment, ce substrat est particulièrement sujet à la migration de sa double liaison en présence de ruthénium.

Différents catalyseurs commerciaux et provenant de la société Omega Cat System ont été utilisés afin de comprendre le mécanisme de cette réaction (Figure 35).²²

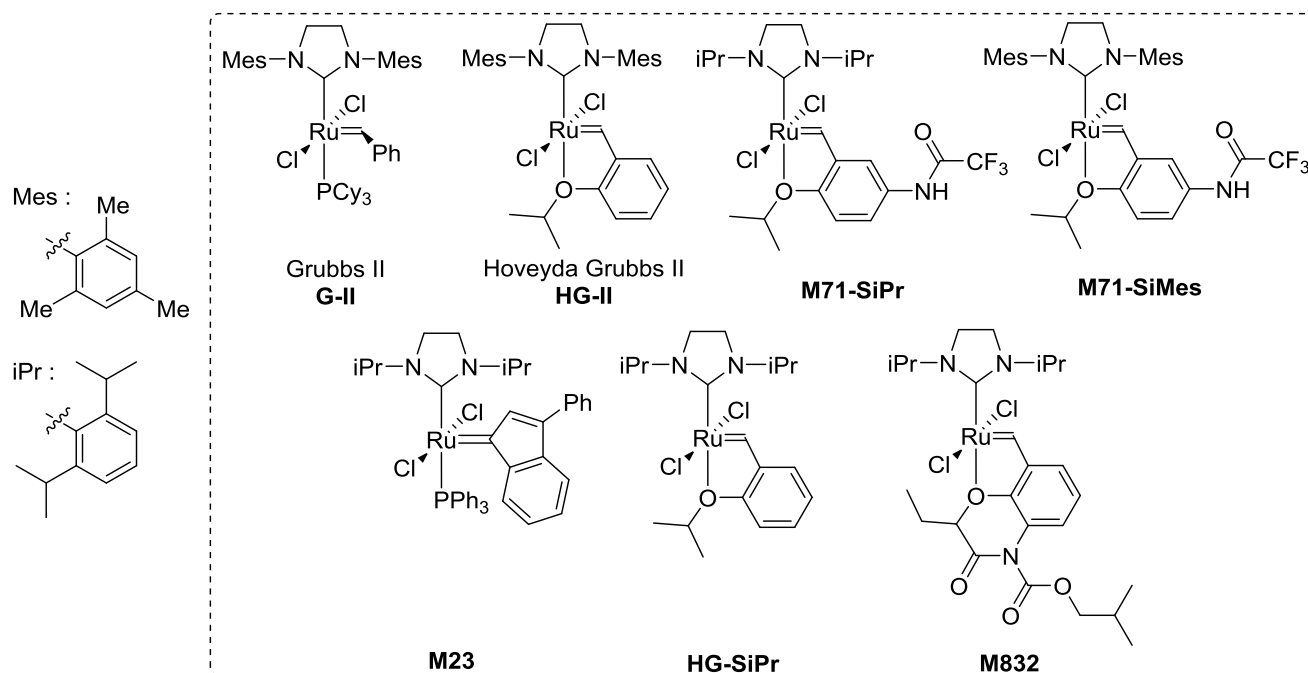
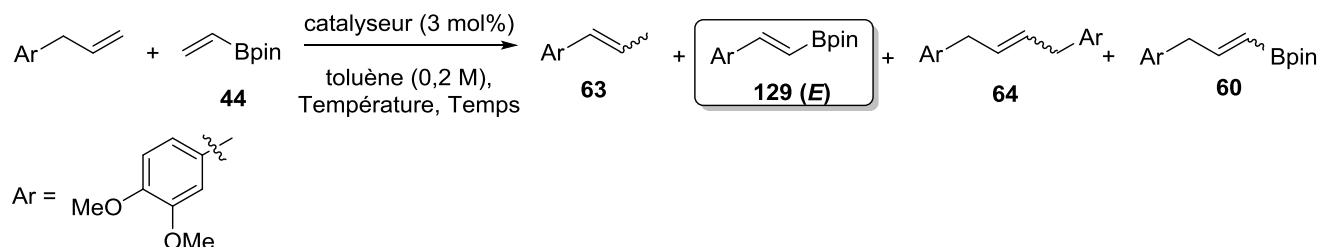


Figure 35 : Catalyseurs utilisés lors de cette étude

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau ci-après (Tableau 23). Nous avons vérifié que le 4-allyl-1,2-diméthoxybenzène en l'absence de catalyseur ne s'isomérisait pas sous l'effet de la chaleur (reflux, toluène, 18 heures). Par ce biais, l'importance du catalyseur dans la réaction de migration a été confirmée.



Entrée	Catalyseur	T °C	Temps	Conversion (%) ^a	Ratio 63/129/64/60 ^b	Rdt (%) ^c
1	M71-SiPr	reflux	18 h	100	0,17/1/0/0	nd
2	M71-SiPr	reflux	1 h	100	0,17/1/0/0	62 %
3	M71-SiPr	50 °C ^e	1 h	100	0,4/1/0/0	nd
4	M71-SiPr	70 °C ^e	1 h	100	0,3/1/0/0	nd
5	G-II	reflux	1 h	100	0,6/0/0/1	nd
6	HG-II	reflux	1 h	100	1/0/0/0	-
7	HG-SiPr	reflux	1 h	100	0,25/1/0/0	nd
8	M71-SiMes	reflux	1 h	100	0,58/1/0/0	nd
9	M23	reflux	1 h	100	1/0/0/0.7	nd
10	M832	reflux	1 h	100	1/0,6/0/0	nd

^a Conversion basée sur la conversion de l'allylbenzène. ^b Déterminer par RMN ¹H. ^c Rendement en produit isolé (**129**) après chromatographie sur gel de silice. ^e Réalisé après chauffage à 110 °C du catalyseur seul pendant 5 minutes.

Tableau 23 : Mise au point de la séquence isomérisation/métathèse

Les conditions trouvées dans le Chapitre 3 sont reportées dans le tableau (Entrée 1). La première expérience a consisté à réduire le temps de réaction (Entrée 2). Après une heure, la réaction est déjà terminée et le produit de métathèse désiré est isolé avec un rendement de 62 %. Diminuer la température de réaction (après cependant une pré-activation du catalyseur à 110 °C pendant 5 minutes) reste efficace (Entrées 3 et 4). Le ratio **63/129** est modéré mais cela ouvre des perspectives sur l'utilisation d'autres alcènes possédant des températures d'ébullition plus faible. L'utilisation de **G-II** conduit au produit de métathèse issu de l'allylbenzène en présence du produit d'isomérisation. Aucune trace du produit **129** n'est observée (Entrée 5). **L'HG-II** fournit exclusivement le produit d'isomérisation de l'allylbenzène (Entrée 6). Ces deux derniers résultats mettent en évidence la spécificité du catalyseur **M71-SiPr**, qui peut être due à une stabilité supérieure dans les conditions de réaction. En effet, il est admis que l'hydrure de ruthénium provient d'une décomposition du catalyseur.

L'utilisation du **HG-SiPr** permet d'observer la présence du produit désiré **129** dans le milieu contrairement au **HG-II** (Entrée 7). Ce résultat semble indiquer que le **HG-SiPr** est plus stable thermiquement que le **HG-II**, et donc plus enclin à effectuer une réaction de métathèse après une première réaction d'isomérisation. Cette stabilité accrue peut être attribuée aux groupements isopropyles sur les noyaux aromatiques.

Cette hypothèse semble être confirmée avec l'utilisation du **M71-SiMes** (Entrée 8). Si l'on compare les résultats obtenus avec le **M71-SiMes** d'une part et avec le **M71-SiPr** d'autre part (Entrée 2 et 8), la présence d'un carbène de type SiPr semble être donc importante pour stabiliser l'espèce réactive qui catalyse la réaction de métathèse.

De plus, nous avons testé d'autres catalyseurs possédant des ligands benzylidènes différents tout en conservant un carbène de type SiPr (Entrées 9 et 10). Les résultats ne sont pas satisfaisants, ce qui indique que parmi notre librairie de catalyseurs, le catalyseur **M71-SiPr** est le plus efficace pour assister cette réaction tandem isomérisation/métathèse.

Avant de généraliser la réaction à d'autres dérivés allylbenzènes, différentes réactions complémentaires ont été effectuées afin de comprendre le mécanisme de cette réaction tandem. En particulier, dans le cas du **HG-II**, il nous fallait prouver que l'impossibilité de réaliser la séquence isomérisation/métathèse ne provenait pas tout simplement de l'activité intrinsèque du catalyseur.

Nous avons donc montré que cette transformation peut être réalisée en deux étapes avec de bons rendements avec le **HG-II**. Une première étape dans des conditions de chauffage à 110 °C conduit au vinylbenzène attendu avec un excellent rendement après purification. Une seconde étape de métathèse avec une nouvelle charge catalytique de **HG-II** fournit le produit de métathèse avec un rendement satisfaisant (Schéma 180). La dernière étape démontre clairement l'efficacité du **HG-II** pour effectuer la réaction de métathèse mais que vraisemblablement dans nos conditions drastiques de réaction, le catalyseur est immédiatement dégradé et est donc dans l'incapacité de catalyser la réaction de métathèse croisée.

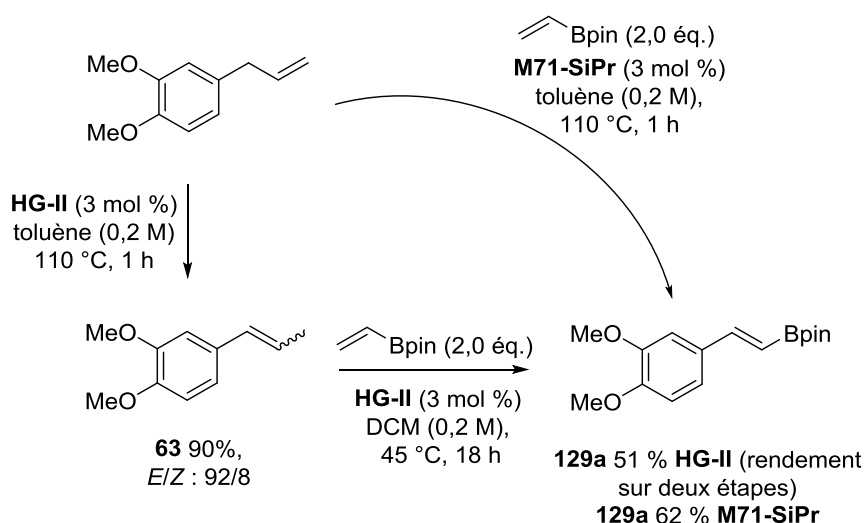


Schéma 180 : Illustration de la possibilité de faire la même réaction en deux étapes avec l'HG-II

Cette transformation en deux étapes a également été envisagée avec le **M71-SiPr**. Cependant le produit d'isomérisation est observé sous forme de traces lorsque l'on travaille en l'absence de vinyle boronate. Après une heure au reflux du toluène, le produit de dimérisation résultant d'une réaction de métathèse croisée est formé quasi-exclusivement. Après seulement 5 minutes au reflux du toluène, le rapport entre les deux produits est équilibré (Schéma 181).

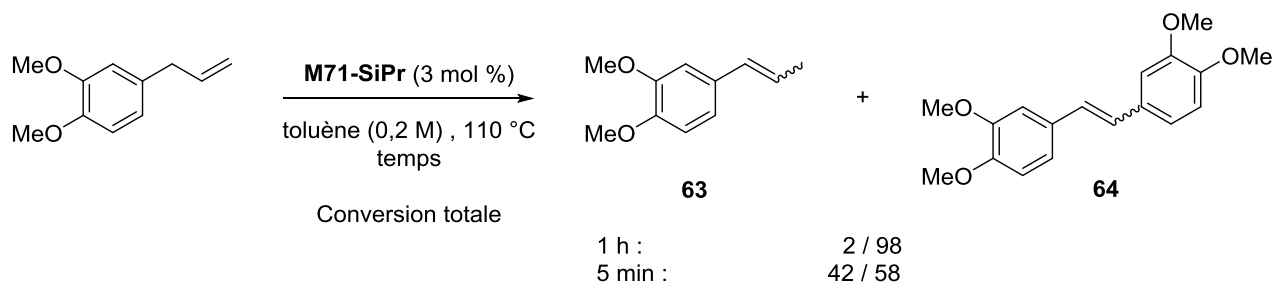


Schéma 181 : Isomérisation très rapide suivie d'une métathèse croisée en utilisant le **M71-SiPr**

Ces résultats mettent en évidence plusieurs conclusions :

- Le **M71-SiPr** n'est pas complètement dégradé dans les conditions dures de la réaction. Une stabilité accrue par rapport à l'**HG-II** est donc à suspecter.
- La réaction de migration doit être très rapide dans les conditions de réaction, indépendamment de la présence ou non du vinyle boronate.
- En présence de vinyle boronate, le produit résultant d'une homo-métathèse entre deux allylbenzènes isomérisés n'est présent que sous formes de traces difficilement détectables par ^1H RMN. Le vinyle boronate est donc un substrat de choix pour cette métathèse croisée.

2.2 Généralisation de la séquence

Ayant mis au point un protocole simple à mettre en œuvre, nous avons généralisé la réaction à d'autres dérivés allylbenzènes. La réaction est compatible avec des cycles aromatiques diversement fonctionnalisés. Les rendements obtenus sont compris entre 47 et 80 % et la sélectivité est dans tous les cas excellente puisque l'isomère *Z* n'est jamais détecté en RMN ^1H (Schéma 182).

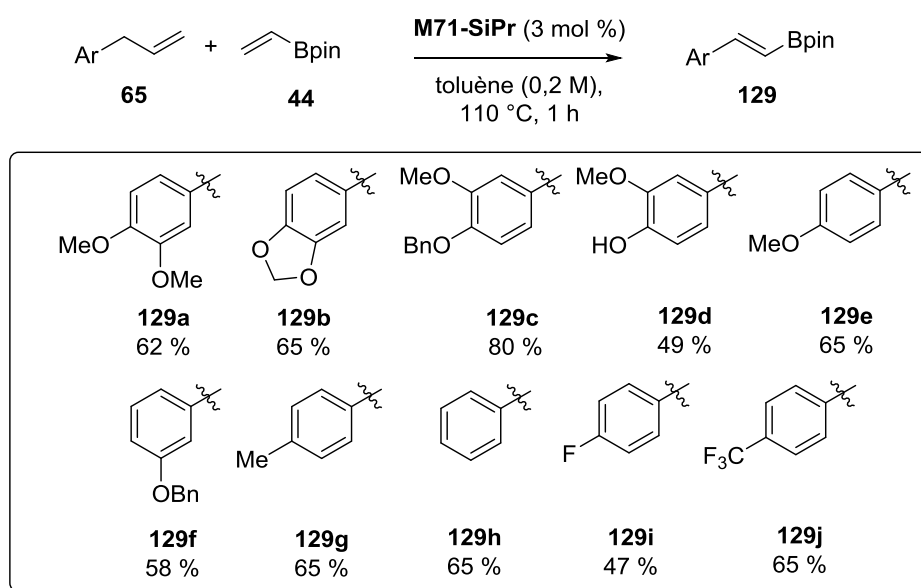
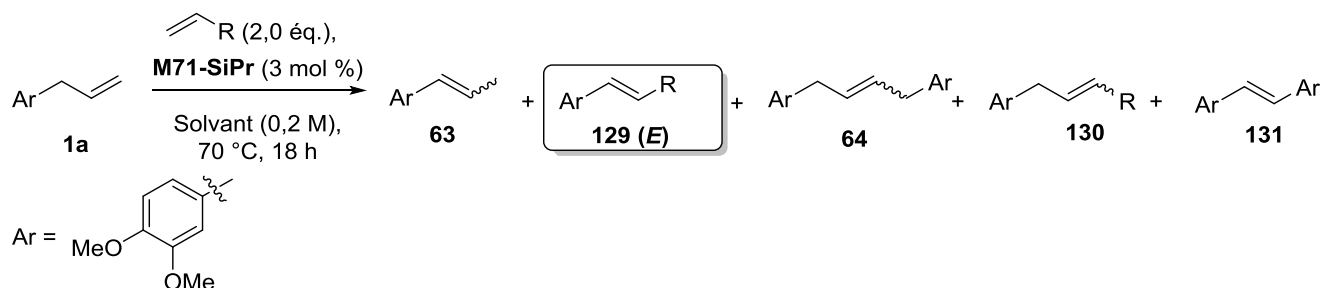


Schéma 182 : Généralisation de la séquence isomérisation/métathèse à d'autres cycles aromatiques

Dans un deuxième temps, nous avons voulu étudier la portée et les limites de la réaction avec différents alcènes terminaux en conservant le même substrat modèle. Des alcènes terminaux désactivés connus pour être de bons substrats en métathèse croisée ont donc été étudiés. Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 24).



Entrée	R = ^a	Ratio 63/129/64/130/131 ^b	Rendement
1		1/3/0/6/0	nd
2		1/0/0/1,2/3,4	nd
3		-	nd

^a alcènes distillés car stabilisés par un inhibiteur de polymérisation. ^b Déterminé par RMN ¹H

Tableau 24 : Mise au point de la séquence isomérisation/métathèse avec d'autres alcènes terminaux

Dans tout les cas une pré-activation du catalyseur est réalisée à 110 °C dans le toluène pendant 5 minutes pour générer l'hydruire de ruthénium. Le mélange d'alcènes est ajouté à 70°C et le chauffage est prolongé pendant 18 heures. Avec l'acrylate de méthyle, un mélange de produits est observé avec majoritairement le produit de métathèse sans migration de la double liaison (Entrée 1). Il semblerait que cet alcène soit trop réactif. Le processus d'isomérisation n'a pas le temps d'être enclenché. Un test avec le méthacrylate de méthyle, réputé pour être moins réactif, conduit à un mélange où le produit d'homocouplage résultant d'une étape d'isomérisation suivie d'une métathèse est majoritaire (Entrée 2). Avec l'acrylonitrile, un mélange complexe difficilement analysable est obtenu (Entrée 3).

A la lumière de ces informations, il nous a semblé difficile de généraliser cette réaction à d'autres alcènes désactivés.

3 Intérêt de ces intermédiaires de synthèse

Les vinylboronates sont des molécules intéressantes d'un point de vue synthétique, ils peuvent en effet être utiles dans un large panel de réactions. Nous proposons dans la suite de ce chapitre, quelques exemples de transformations de nos produits

Une réaction d'iodation permet d'introduire un atome d'iode à la place de l'ester boronique avec une excellente sélectivité. Ces intermédiaires sont particulièrement utiles pour réaliser des couplages de Suzuki-Miyaura.^{23,24} Deux exemples ont été synthétisés en utilisant une solution de soude suivie de l'ajout de diiode. Les iodures de vinyle correspondants sont isolés avec des rendements très satisfaisants et une rétention complète de la stéréochimie (Schéma 183).

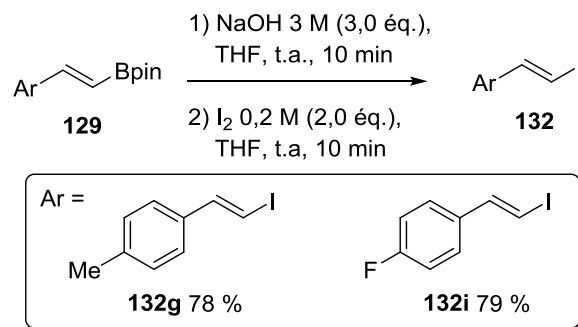


Schéma 183 : Synthèse de deux iodures de vinyle

Notre attention s'est ensuite tournée vers les couplages de Suzuki-Miyaura avec des iodobenzènes diversement substitués. Avec un catalyseur au palladium et une base au reflux du THF, il est possible de synthétiser des stilbènes non symétriques avec des rendements corrects et une conservation de la configuration de l'oléfine. Cette synthèse conduit directement à des analogues du Resvératrol,²⁵ une molécule présente dans le vin qui présente des activités biologiques intéressantes (Schéma 184).

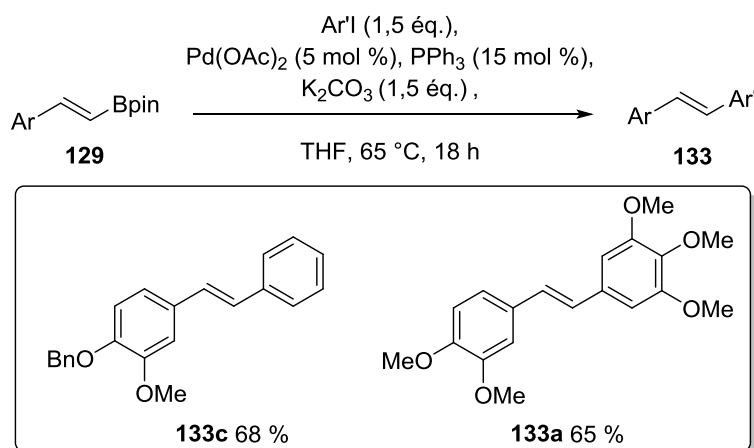


Schéma 184 : Couplage de Suzuki-Miyaura

La synthèse d'azotures à partir d'esters boroniques est apparue récemment dans la littérature.²⁶ Les azides sont particulièrement intéressants dans le domaine de la « click chemistry ».²⁷ La réaction aisée avec du sulfate de cuivre et de l'azoture de sodium conduit aux azotures vinyliques avec des rendements corrects et encore une fois une complète rétention de la configuration de l'oléfine (Schéma 185).

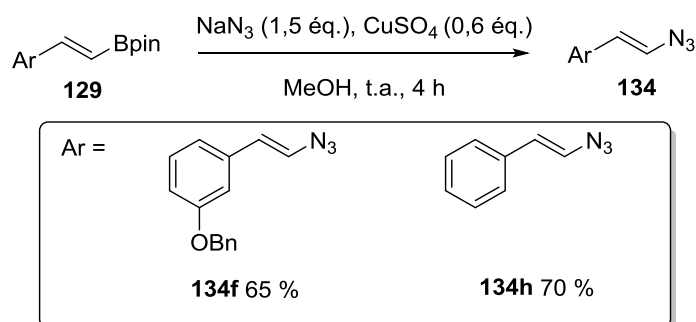


Schéma 185 : Synthèse d'azotures

La dernière application est sans aucun doute la plus intéressante. La réaction de Petasis permet d'introduire de la complexité moléculaire en une seule étape. Par ajout d'une amine primaire ou secondaire (dans le cas présent, il s'agit de la morpholine) et d'un aldéhyde (salicinaldéhyde), les produits de la réaction de Petasis peuvent être obtenus dans des conditions douces avec des rendements corrects (Schéma 186).²⁸

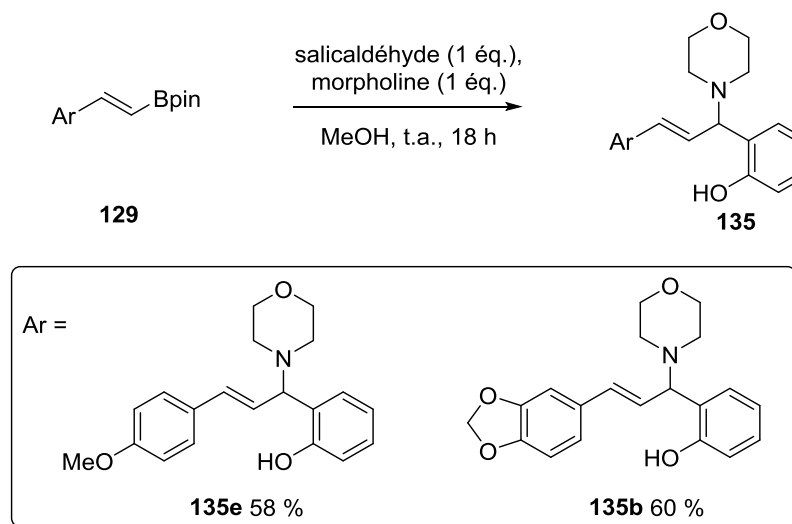


Schéma 186 : Réaction de Petasis

4 Conclusion et perspectives

Au cours de ce dernier chapitre, nous avons réussi à mettre au point un protocole simple et généralisable pour la synthèse de (*E*)-2-arylvinyboronates à partir de vinylpinacol boronate et d'allylbenzènes diversement substitués. Une dégradation partielle d'un catalyseur de métathèse permet la réaction d'isomérisation. Le catalyseur non dégradé résiduel autorise la réaction de métathèse. L'intérêt de ces intermédiaires de synthèse a été démontré à travers quatre applications concrètes.

En perspective, ces intermédiaires pourraient notamment servir à la synthèse de molécules appartenant à la famille des chalcones qui sont des molécules intéressantes d'un point de vue biologique (Schéma 187).²⁹

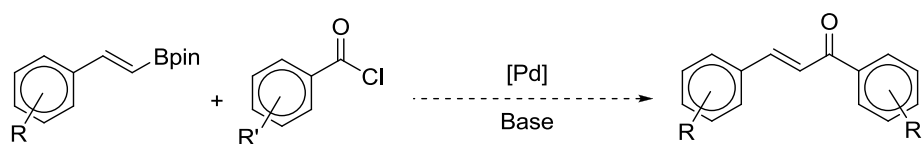


Schéma 187 : Synthèses de chalcones

Très récemment ces 2-arylvinyboronates ont montré des activités biologiques.³⁰ Il serait également intéressant d'explorer cette piste.

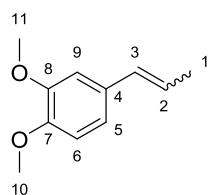
Bibliographie pour le Chapitre 5 :

- (1) Nicolaou, K. C.; Nold, A. L.; Milburn, R. R.; Schindler, C. S.; Cole, K. P.; Yamaguchi, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1760–1768.
- (2) Xue, C.; Kung, S.-H.; Wu, J.-Z.; Luo, F.-T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 248–254.
- (3) Hickmann, V.; Kondoh, A.; Gabor, B.; Alcarazo, M.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13471–13480.
- (4) Michalak, M.; Wicha, J. *Synlett* **2005**, 2277–2280.
- (5) Van Otterlo, W. A. L.; Morgans, G. L.; Madeley, L. G.; Kuzvidza, S.; Moleele, S. S.; Thornton, N.; de Koning, C. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7746–7755.
- (6) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249–5255.
- (7) Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482–3485.
- (8) Pereira, S.; Srebnik, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 3127–3128.
- (9) Kalinin, A. V.; Scherer, S.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3399–3404.
- (10) Lee, J.-E.; Kwon, J.; Yun, J. *Chem. Commun.* **2008**, 733–734.
- (11) Jung, H.-Y.; Feng, X.; Kim, H.; Yun, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3444–3449.
- (12) Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859–7871.
- (13) Hunt, A. R.; Stewart, S. K.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3599–3602.
- (14) Boschelli, D. H.; Subrath, J.; Niu, C.; Wu, B.; Wang, Y.; Lee, J.; Brennan, A.; Ho, M.; Deng, B.; Yang, X.; Xu, X.; Leung, L.; Wang, J.; Atherton, J.; Chaudhary, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1965–1968.
- (15) Billingsley, K. L.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5589–5591.
- (16) Yamamoto, Y.; Fujikawa, R.; Umemoto, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10695–10700.
- (17) Murata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2585–2588.
- (18) Selander, N.; Willy, B.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4051–4053.
- (19) Takaya, J.; Kirai, N.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12980–12983.
- (20) Morrill, C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031–6034.
- (21) Kiesewetter, E. T.; O'Brien, R. V.; Yu, E. C.; Meek, S. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6026–6029.
- (22) Caijo, F.; Tripoteau, F.; Bellec, A.; Crévisy, C.; Baslé, O.; Mauduit, M.; Briel, O. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 429.
- (23) Shimizu, R.; Egami, H.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4577–4580.
- (24) Zhao, Y.; He, G.; Nack, W. A.; Chen, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2948–2951.
- (25) Jang, M.; Cai, L.; Udeani, G. O.; Slowing, K. V.; Thomas, C. F.; Beecher, C. W. W.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *Science* **1997**, *275*, 218–220.
- (26) Kukkadapu, K. K.; Ouach, A.; Lozano, P.; Vaultier, M.; Pucheault, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4132–4135.
- (27) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.
- (28) Petasis, N. A.; Boral, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 539–542.
- (29) Eddarir, S.; Cotellet, N.; Bakkour, Y.; Rolando, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5359–5363.
- (30) Jiménez-Aligaga, K.; Bermejo-Bescós, P.; Martín-Aragón, S.; Csáký, A. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 426–429.

Experimental Part

Development of the strategy

1,2-dimethoxy-4-(prop-1-en-1-yl)benzene (**63**)



$C_{11}H_{14}O_2$
 MW = 178.23 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 96 %

To a mixture of 4-allyl-1,2-dimethoxybenzene (0.14 mL, 0.84 mmol, 1.00 eq) in dry toluene (0.2 M) was added Hoveyda-Grubbs II (16.00 mg, 25.20 μmol, 0.03 eq). The resulting mixture was heated at reflux for 1 h. After this time, all volatiles were removed under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 85:15 as the eluent

to afford **63** as a colourless oil (0.14 g, 96 %, *E/Z*: 92/8 mixture of isomers as determined by ¹H NMR spectroscopy).

E

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.87 (dd, 3H, ³J_{HH} = 6.6 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, H¹), 3.86 (s, 3H, H¹⁰ or H¹¹), 3.89 (s, 3H, H¹⁰ or H¹¹), 6.11 (dq, 1H, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ³J_{HH} = 6.6 Hz, H²), 6.35 (dq, 1H, ³J_{HH} = 15.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.6 Hz, H³), 6.77-6.90 (m, 3H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.35 (C1), 55.73 (C10 or C11), 55.86 (C10 or C11), 108.49 (C6 or C9), 111.20 (C6 or C9), 118.66 (CH), 123.71 (CH), 130.65 (CH), 131.14 (C), 148.17 (C), 148.98 (C).

Z

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.92 (dd, 3H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ⁴J_{HH} = 1.8 Hz, H¹), 3.88 (s, 3H, H¹⁰ or H¹¹), 3.90 (s, 3H, H¹⁰ or H¹¹), 6.05-6.17 (m, 1H, H²), 6.32-6.37 (m, 1H, H³), 6.77-6.90 (m, 3H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.35 (C1), 55.77 (C10 or C11), 55.86 (C10 or C11), 108.49 (C6 or C9), 111.20 (C6 or C9), 118.66 (CH), 123.71 (CH), 130.65 (CH), 131.14 (C), 148.17 (C), 148.98 (C).

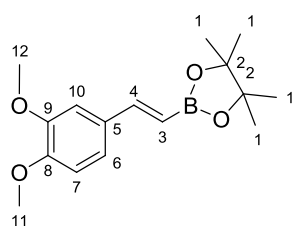
Isomerisation/Cross-Metathesis

General procedure: To a solution of the corresponding allylbenzene (1.00 eq) in anhydrous toluene (0.2 M) under inert atmosphere were successively added 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane (**44**) (2.00 eq) and M71-SiPr (3 mol %). The resulting mixture was heated at reflux for 1 h thanks to a preheated oil bath. After this time, solvent was removed under reduce pressure and crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired compound as a single *E* isomer.

NB 1: For the synthesis and RMN data of **44**, please refer to Chapter 2 (experimental part).

NB 2: For the synthesis and RMN data of allylbenzene derivatives (**65**), please refer to Chapter 3 (experimental part).

(*E*)-2-(3,4-dimethoxystyryl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (**129a**)



$C_{16}H_{23}BO_4$
 MW = 290.16 g·mol⁻¹
 Colourless oil
 Yield: 61 %

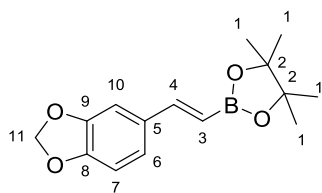
By using general procedure: 4-allyl-1,2-dimethoxybenzene (48.00 μL, 0.28 mmol, 1.00 eq), **44** (95.00 μL, 0.56 mmol, 2.00 eq) and M71-SiPr (6.90 mg, 8.40 μmol, 0.03 eq) in dry toluene (0.2 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **129a** as a colourless oil (50.00 mg, 61 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (s, 12H, H¹), 3.88 (s, 6H, H¹¹, H¹²), 6.02 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.4 Hz, H³), 6.82 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H⁷), 7.02-7.07 (m, 2H, H⁶, H¹⁰), 7.34 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.4 Hz, H⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.80 (C1), 55.70 (C11 or C12), 55.87 (C11 or C12), 83.24 (C2), 108.95 (C7 or C10), 110.90 (C7 or C10), 120.89 (C6), 130.67 (C5), 148.99 (C8 or C9), 149.25 (C4), 149.93 (C8 or C9).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.10.

(E)-2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (129b)



$C_{15}H_{19}BO_4$
MW = 274.12 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 65 %

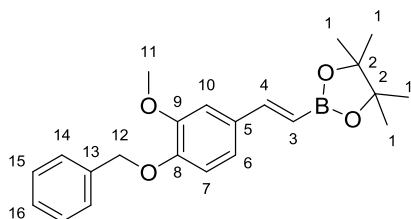
By using general procedure: safrole (49.00 μL, 0.30 mmol, 1.00 eq), **44** (100.00 μL, 0.61 mmol, 2.00 eq) and M71-SiPr (7.60 mg, 9.24 μmol, 0.03 eq) in dry toluene (0.2 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **129b** as a colourless oil (55.00 mg, 65 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (s, 12H, H¹), 5.97 (s, 2H, H¹¹), 5.97 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.3 Hz, H³), 6.77 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, H⁷), 6.94 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.0 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H⁶), 7.04 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H¹⁰), 7.31 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.3 Hz, H⁴).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.80 (C1), 83.26 (C2), 101.19 (C11), 105.87 (C7 or C10), 108.24 (C7 or C10), 122.65 (C6), 132.19 (C5), 148.08 (C8 or C9), 148.36 (C8 or C9), 149.01 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.19.

(E)-2-(4-(benzyloxy)-3-methoxystyryl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (129c)



$C_{22}H_{27}BO_4$
MW = 366.25 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 80 %

By using general procedure: **65h** (70.00 mg, 0.27 mmol, 1.00 eq), **44** (95.00 μL, 0.55 mmol, 2.00 eq) and M71-SiPr (6.80 mg, 7.05 μmol, 0.03 eq) in dry toluene (0.2 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **129c** as a colourless oil (80.00 mg, 80 %).

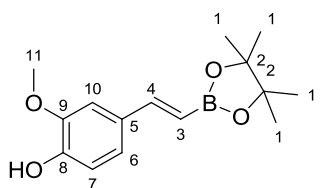
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 12H, H¹), 3.91 (s, 3H, H¹¹), 5.19 (s, 2H, H¹²), 6.04 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.3 Hz, H³), 6.86 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, H⁷), 6.99 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.3 Hz, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, H⁶), 7.11 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.9 Hz, H¹⁰), 7.30-7.40 (m, 4H, H⁴, H^{ar}), 7.44-7.46 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.82 (C1), 55.85 (C11), 70.92 (C12), 83.26 (C2), 109.63 (C10), 113.55 (C7), 120.73 (C6), 127.22 (C14), 127.88 (C16), 128.57 (C15), 131.14 (C5), 136.96 (C13), 149.12 (C8 or C9), 149.24 (C4), 149.63 (C8 or C9).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.00.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₂H₂₇BO₄ [M+Na]⁺ m/z 389.1900, found m/z 389.1889.

(E)-2-methoxy-4-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)phenol (129d)



$C_{15}H_{21}BO_4$
MW = 276.14 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 49 %

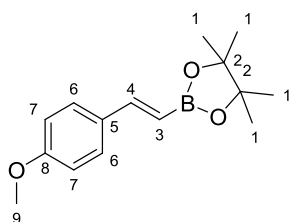
By using general procedure: eugenol (51.00 μL, 0.33 mmol, 1.00 eq), **44** (110.00 μL, 0.69 mmol, 2.00 eq) and M71-SiPr (8.30 mg, 10.00 μmol, 0.03 eq) in dry toluene (0.2 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 70:30 as the eluent to afford **129d** as a colourless oil (45.00 mg, 49 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 12H, H¹), 3.90 (s, 3H, H¹¹), 5.80 (s, 1H, OH), 6.01 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.3 Hz, H³), 6.89 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, H⁷), 7.03 (dd, 1H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H⁶), 7.06 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, H¹⁰), 7.35 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.3 Hz, H⁴).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 24.81 (C1), 55.78 (C11), 83.26 (C2), 108.54 (C10), 114.42 (C7), 121.52 (C6), 130.29 (C5), 146.63 (C8 or C9), 146.73 (C8 or C9), 149.43 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.05

(E)-2-(4-methoxystyryl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (129e)



$C_{15}H_{21}BO_3$
MW = 260.14 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 65 %

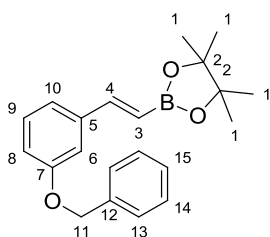
By using general procedure: 4-allylanisole (46.00 μL, 0.30 mmol, 1.00 eq), **44** (103.00 μL, 0.60 mmol, 2.00 eq) and M71-SiPr (7.50 mg, 9.09 μmol, 0.03 eq) in dry toluene (0.2 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 90:10 as the eluent to afford **129e** as a colourless oil (47.00 mg, 65 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 12H, H¹), 3.83 (s, 3H, H⁹), 6.03 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.4 Hz, H³), 6.88 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁷), 7.37 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.4 Hz, H⁴), 7.45 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.7 Hz, H⁶).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.81 (C1), 55.28 (C9), 83.22 (C2), 113.97 (C7), 128.47 (C6), 130.41 (C5), 149.07 (C4), 160.30 (C8).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.30.

(E)-2-(3-(benzyloxy)styryl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (129f)



$C_{21}H_{25}BO_3$
MW = 336.23 g·mol⁻¹
Pale yellow solid
Mp = 60-62 °C
Yield: 58 %

By using general procedure: **65g** (50.00 mg, 0.22 mmol, 1.00 eq), **44** (75.00 μL, 0.44 mmol, 2.00 eq) and M71-SiPr (5.50 mg, 5.34 μmol, 0.03 eq) in dry toluene (0.2 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **129f** as a pale yellow solid (43.00 mg, 58 %).

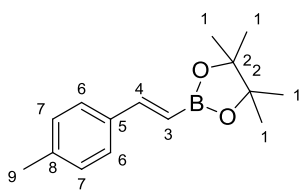
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.35 (s, 12H, H¹), 5.11 (s, 2H, H¹¹), 6.18 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.4 Hz, H³), 6.95-6.97 (m, 1H, H^{ar}), 7.13-7.15 (m, 2H, H^{ar}), 7.27-7.30 (m, 1H, H^{ar}), 7.34-7.37 (m, 1H, H^{ar}), 7.38-7.44 (m, 3H, H^{ar}), 7.46-7.47 (m, 2H, H⁴, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.84 (C1), 69.99 (C11), 83.40 (C2), 112.96 (C6 or C8), 115.80 (C6 or C8), 120.12 (C10), 127.47 (C13), 127.99 (C15), 128.63 (C14), 129.60 (C9), 136.96 (C5), 139.02 (C12), 149.35 (C4), 159.04 (C7).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.10.

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₁H₂₅BO₃ [M+Na]⁺ m/z 359.1794, found m/z 359.1796.

(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-methylstyryl)-1,3,2-dioxaborolane (129g)



$C_{15}H_{21}BO_2$
MW = 244.14 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 65 %

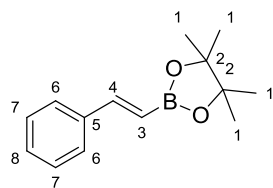
By using general procedure: 4-allyltoluene (46.00 μL, 0.30 mmol, 1.00 eq), **44** (102.00 μL, 0.60 mmol, 2.00 eq) and M71-SiPr (7.40 mg, 9.06 μmol, 0.03 eq) in dry toluene (0.2 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **129g** as a colourless oil (47.00 mg, 65 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 12H, H¹), 2.36 (s, 3H, H⁹), 6.13 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.4 Hz, H³), 7.16 (d, 2H, ³J_{HH} = 7.9 Hz, H⁷), 7.37-7.43 (m, 3H, H⁴, H⁶).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.34 (C9), 24.82 (C1), 83.28 (C2), 127.03 (C6), 129.30 (C7), 134.80 (C8), 138.97 (C5), 149.49 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.10.

(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-styryl-1,3,2-dioxaborolane (129h)



$C_{14}H_{19}BO_2$
MW = 230.11 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 65 %

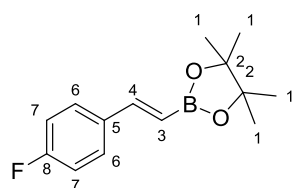
By using general procedure: allylbenzene (39.00 μL, 0.29 mmol, 1.00 eq), **44** (100.00 μL, 0.59 mmol, 2.00 eq) and M71-SiPr (7.30 mg, 8.88 μmol, 0.03 eq) in dry toluene (0.2 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **129h** as a colourless oil (44.00 mg, 65 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (s, 12H, H¹), 6.19 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.4 Hz, H³), 7.28-7.39 (m, 4H, H^{ar}), 7.46-7.53 (m, 2H, H⁴, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.82 (C1), 83.36 (C2), 127.07 (C6), 128.58 (C7), 128.90 (C8), 137.48 (C5), 149.52 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.06.

(E)-2-(4-fluorostyryl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (129i)



$C_{14}H_{18}BFO_2$
MW = 248.10 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 47 %

By using general procedure: 4-fluoroallylbenzene (40.00 mg, 0.29 mmol, 1.00 eq), **44** (100.00 μL, 0.58 mmol, 2.00 eq) and M71-SiPr (7.20 mg, 8.79 μmol, 0.03 eq) in dry toluene (0.2 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **129i** as a colourless oil (34.00 mg, 47 %).

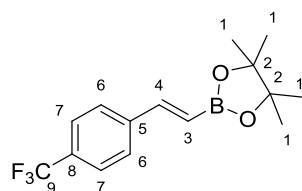
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 12H, H¹), 6.09 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.4 Hz, H³), 7.03 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ³J_{HF} = 8.5 Hz, H⁷), 7.37 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.4 Hz, H⁴), 7.47 (dd, 2H, ³J_{HH} = 8.5 Hz, ⁴J_{HF} = 5.5 Hz, H⁶).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.79 (C1), 83.38 (C2), 115.54 (d, ²J_{CF} = 21.6 Hz, C7), 128.69 (d, ³J_{CF} = 8.2 Hz, C6), 133.72 (d, ⁴J_{CF} = 3.2 Hz, C5), 148.16 (C4), 163.14 (d, ¹J_{CF} = 248.5 Hz, C8).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.11.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -112.41.

(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-(trifluoromethyl)styryl)-1,3,2-dioxaborolane (129j)



$C_{15}H_{18}BF_3O_2$
MW = 298.10 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 65 %

By using general procedure: 4-trifluoroallylbenzene (45.00 μL, 0.26 mmol, 1.00 eq), **44** (91.00 μL, 0.53 mmol, 2.00 eq) and M71-SiPr (6.60 mg, 8.04 μmol, 0.03 eq) in dry toluene (0.2 M). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **129j** as a colourless oil (52.00 mg, 65 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (s, 12H, H¹), 6.28 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.4 Hz, H³), 7.42 (d, 1H, ³J_{HH} = 18.4 Hz, H⁴), 7.57-7.63 (m, 4H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.81 (C1), 83.61 (C2), 124.19 (q, ¹J_{CF} = 255.22 Hz, C9), 125.55 (q, ³J_{CF} = 3.8 Hz, C7), 127.14 (C6), 130.46 (q, ²J_{CF} = 32.3 Hz, C8), 140.80 (C5), 147.67 (C4).

¹¹B NMR (96 MHz, CDCl₃): δ = 30.09.

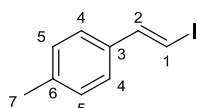
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -62.65.

Utilisation of these substrates

Iodination reaction

General procedure for the iodination: To a solution of the corresponding boronate in technical grade THF were added a 3.0 M solution of NaOH (3.0 eq) followed 5 min later by a 0.2 M solution of I₂ in technical grade THF (2.0 eq). The reaction was complete until 10 minutes. The organic solution was diluted in Et₂O and then the organic phase was washed with a saturated solution of Na₂S₂O₃ then with brine. The organic phase was dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired compound as a single E isomer.

(E)-1-(2-iodovinyl)-4-methylbenzene (132g)



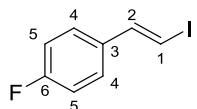
C₉H₉I
MW = 244.07 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 78 %

By using method: **129g** (45.00 mg, 0.18 mmol, 1.00 eq) in technical grade THF (2 mL), 3 M NaOH (0.18 mL, 0.55 mmol, 3.00 eq) and 0.2 M I₂ (1.84 mL, 0.37 mmol, 2.00 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 98:2 as the eluent to afford **132g** as a colourless oil (35.00 mg, 78 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (s, 3H, H⁷), 6.76 (d, 1H, ³J_{HH} = 14.9 Hz, H¹), 7.15 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, H⁴ or H⁵), 7.21 (d, 2H, ³J_{HH} = 8.1 Hz, H⁴ or H⁵), 7.42 (d, 1H, ³J_{HH} = 14.9 Hz, H²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.28 (C7), 75.30 (C1), 129.51 (C4 or C5), 129.39 (C4 or C5), 135.06 (C3 or C6), 138.37 (C3 or C6), 144.86 (C2).

(E)-1-fluoro-4-(2-iodovinyl)benzene (132i)



C₈H₆FI
MW = 248.03 g·mol⁻¹
Colourless oil
Yield: 80 %

By using general procedure: **129i** (32.00 mg 0.13 mmol, 1.00 eq) in technical grade THF (2 mL), 3 M NaOH (0.13 mL, 0.38 mmol, 3.00 eq) and 0.2 M I₂ (1.29 mL, 0.26 mmol, 2.00 eq). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 98:2 as the eluent to afford the **132i** as a colourless oil (25.00 mg, 80 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.77 (d, 1H, ³J_{HH} = 14.9 Hz, H¹), 7.00-7.06 (m, 2H, H^{ar}), 7.26-7.31 (m, 2H, H^{ar}), 7.40 (d, 1H, ³J_{HH} = 14.9 Hz, H²).

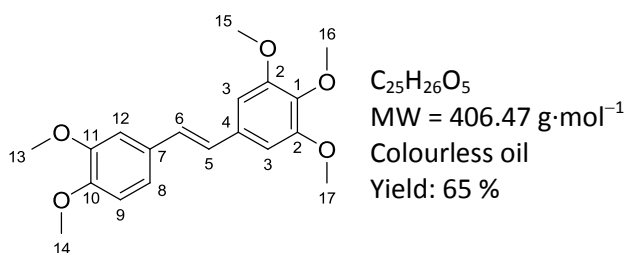
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 75.98 (C1), 115.70 (d, ²J_{CF} = 21.8 Hz, C5), 127.60 (d, ³J_{CF} = 8.2 Hz, C4), 134.00 (d, ⁴J_{CF} = 3.6 Hz, C3), 143.73 (C2), 162.69 (d, ¹J_{CF} = 248.7 Hz, C6).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -112.82.

Suzuki-Miyaura coupling reaction

General procedure for the Suzuki-Miyaura reaction: To a solution of the desired vinyl boronate (1.00 eq) in anhydrous THF (2.0 mL) were added Pd(OAc)₂ (0.05 eq), PPh₃ (0.15 eq), K₂CO₃ (1.50 eq) and phenyliodide derivative (1.50 eq). The resulting mixture was heated under reflux condition for 18 hours. After this time, water was added to quench the reaction and the mixture was extracted with Et₂O. Organic phases were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired product.

(E)-5-(3,4-dimethoxystyryl)-1,2,3-trimethoxybenzene (**133a**)



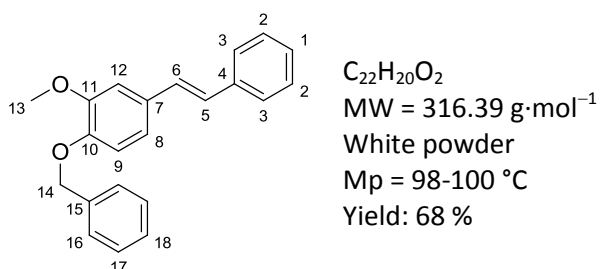
By using general method: **129a** (44.00 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq), Pd(OAc)₂ (1.70 mg, 7.58 μmol, 0.05 eq), PPh₃ (5.90 mg, 22.60 μmol, 0.15 eq), K₂CO₃ (31.00 mg, 0.22 mmol, 1.50 eq) and 3,4,5-trimethoxyphenyliodide (66.00 mg, 0.26 mmol, 1.50 eq) in anhydrous THF (3 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 80/20 as the eluent to afford **133a** as a colourless oil (40.00 mg, 65 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.92-3.94 (m, 9H, CH₃), 3.97 (s, 3H, CH₃), 6.75 (bs, 2H, H^{ar}), 6.87-6.89 (m, 1H, H^{ar}), 6.95-7.10 (m, 4H, H⁵, H⁶, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 55.87 (CH₃), 55.96 (CH₃), 56.12 (CH₃), 56.31 (CH₃), 60.96 (CH₃), 103.39 (C3), 108.75 (CH), 111.29 (CH), 119.80 (CH), 126.78 (CH), 127.99 (CH), 130.36 (C), 133.30 (C), 137.57 (C), 137.76 (C), 149.87 (C), 149.17 (C), 153.41 (C).

HRMS ESI (+), CH₃OH, calculated for C₂₅H₂₆O₅ [M+Na]⁺ m/z 353.1364, found m/z 353.1360.

(E)-1-(benzyloxy)-2-methoxy-4-styrylbenzene (**133c**)



By using general method: **129c** (85.00 mg, 0.23 mmol, 1.00 eq), Pd(OAc)₂ (2.60 mg, 11.60 μmol, 0.05 eq), PPh₃ (9.10 mg, 34.80 μmol, 0.15 eq), K₂CO₃ (48.00 mg, 0.35 mmol, 1.50 eq) and phenyliodide (39.00 μL, 0.35 mmol, 1.50 eq) in anhydrous THF (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **133c** as a white powder (49.00 mg, 68 %).

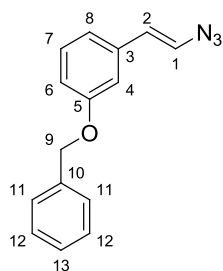
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.99 (s, 3H, H¹³), 5.21 (s, 2H, H¹⁴), 6.90 (d, 1H, ³J_{HH} = 8.2 Hz, H¹²), 6.98-7.03 (m, 2H, H^{ar}), 7.07 (d, 1H, ³J_{HH} = 16.3 Hz, H⁵ or H⁶), 7.12 (m, 1H, H^{ar}), 7.26-7.29 (m, 1H, H^{ar}), 7.32-7.35 (m, 1H, H^{ar}), 7.36-7.42 (m, 4H, H^{ar}), 7.47-7.49 (m, 2H, H^{ar}), 7.51-7.53 (m, 2H, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 56.06 (C13), 71.09 (C14), 109.49 (C12), 114.10 (C9), 119.77 (C8), 126.31 (CH), 127.04 (CH), 127.28 (CH), 127.33 (CH), 127.87 (CH), 128.47 (CH), 128.58 (CH), 128.67 (CH), 131.02 (C), 137.10 (C), 137.53 (C), 148.12 (C), 149.84 (C).

Azidation reaction

General procedure for the azidation reaction: In a oven dried round bottom flask were introduced sodium azide (1.5 eq) followed by anhydrous CuSO₄ (0.6 eq), the desired vinyl boronate (1.0 eq) diluted in MeOH was then added dropwise. The mixture immediately turned to deep brown solution. After four hours, all volatiles were removed under reduced pressure. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired compound as a single E isomer.

(E)-1-(2-azidovinyl)-3-(benzyloxy)benzene (134f)



C₁₅H₁₃N₃O
MW = 251.28 g·mol⁻¹
Yellow oil
Yield: 75 %

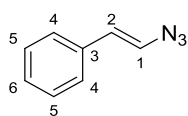
By using general procedure: **129f** (43.00 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq), sodium azide (12.00 mg, 0.19 mmol, 1.50 eq) and CuSO₄ (12.00 mg, 76.20 μmol, 0.60 eq) in MeOH (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 95:5 as the eluent to afford **134f** as a yellow oil (20.00 mg, 75 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.09 (s, 2H, H⁹), 6.26 (d, 1H, ³J_{HH} = 13.8 Hz, H¹), 6.62 (d, 1H, ³J_{HH} = 13.8 Hz, H²), 6.86-6.93 (m, 3H, H^{ar}), 7.23 (m, 1H, H^{ar}), 7.36-7.48 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 70.02 (C9), 112.39 (C4 or C6), 113.77 (C4 or C6), 118.71 (C8), 119.65 (C1), 127.08 (C2), 127.48 (C11), 128.04 (C13), 128.63 (C12), 129.79 (C7), 136.48 (C3 or C10), 136.88 (C3 or C10), 159.12 (C5).

HRMS ASAP (+), 250 °C, calculated for C₁₅H₁₃N₃O [M-N₂+H]⁺ m/z 224.1075, found m/z 224.1073.

(E)-(2-azidovinyl)benzene (134h)



C₈H₇N₃
MW = 145.16 g·mol⁻¹
Yellow oil
Yield: 70 %

By using general procedure: **129h** (44.00 mg, 0.19 mmol, 1.00 eq), sodium azide (18.00 mg, 0.28 mmol, 1.50 eq) and CuSO₄ (18.00 mg, 0.11 mmol, 0.60 eq) in MeOH (2 mL). Crude was purified by column chromatography by using Cyclohexane/EtOAc 98:2 as the eluent to afford **134h** as a yellow oil (19.00 mg, 70 %).

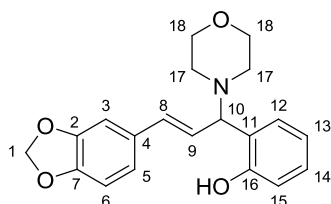
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.30 (d, 1H, ³J_{HH} = 13.8 Hz, H¹), 6.63 (d, 1H, ³J_{HH} = 13.8 Hz, H²), 7.23-7.35 (m, 5H, H^{ar}).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 119.81 (C1), 125.82 (C4), 126.69 (C2 or C6), 127.39 (C2 or C6), 128.76 (C5), 135.03 (C3).

Petasis reaction

General procedure for the Petasis reaction: To a solution of the desired boronate (1.00 eq) in technical grade MeOH (2 mL) were added dropwise salicaldehyde (1.00 eq) followed by morpholine (1.00 eq). The resulting mixture was stirred 18 h at room temperature. After this time, methanol was removed under vacuum. Crude was purified by column chromatography by using appropriate eluent to afford the desired product.

(E)-2-(3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-morpholinoallyl)phenol (**135b**)



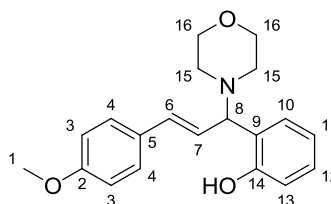
$C_{20}H_{21}NO_4$
MW = 339.38 g·mol⁻¹
White powder
Mp = 164-166°C
Yield: 60 %

By using general method: **129b** (41.00 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq), salicaldehyde (16.00 μL, 0.15 mmol, 1.00 eq) and morpholine (13.00 μL, 0.15 mmol, 1.00 eq) in technical grade MeOH (2 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **135b** as a white powder (30.00 mg, 60 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.60-2.69 (m, 4H, H¹⁷), 3.78 (m, 4H, H¹⁸), 4.03 (d, 1H, ³J_{HH} = 9.4 Hz, H¹⁰), 5.96 (s, 2H, H¹), 6.19 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 15.6 Hz, H⁹), 6.53 (d, 1H, ³J_{HH} = 15.6 Hz, H⁸), 6.74-6.88 (m, 4H, H^{ar}), 6.92 (d, 1H, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H³), 7.02 (dd, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz, H⁵), 7.16-7.22 (d, 1H, ³J_{HH} = 7.5 Hz, H⁶), 11.09 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 51.20 (C10), 66.94 (C17), 74.07 (C18), 101.15 (C1), 105.86 (C11), 108.27 (CH), 116.67 (CH), 119.72 (CH), 121.37 (CH), 124.14 (CH), 124.21 (CH), 128.69 (C), 128.98 (CH), 130.61 (C), 133.62 (CH), 147.59 (C), 148.10 (C), 156.39 (C16).

(E)-2-(3-(4-methoxyphenyl)-1-morpholinoallyl)phenol (**135e**)



$C_{20}H_{23}NO_3$
MW = 325.40 g·mol⁻¹
Pale yellow oil
Yield: 58 %

By using general procedure: **129e** (39.00 mg, 0.15 mmol, 1.00 eq), salicaldehyde (16.00 μL, 0.15 mmol, 1.00 eq) and morpholine (13.00 μL, 0.15 mmol, 1.00 eq) in technical grade MeOH (2 mL). Crude was purified by using Cyclohexane/EtOAc 80:20 as the eluent to afford **135e** as a pale yellow oil (28.00 mg, 58 %).

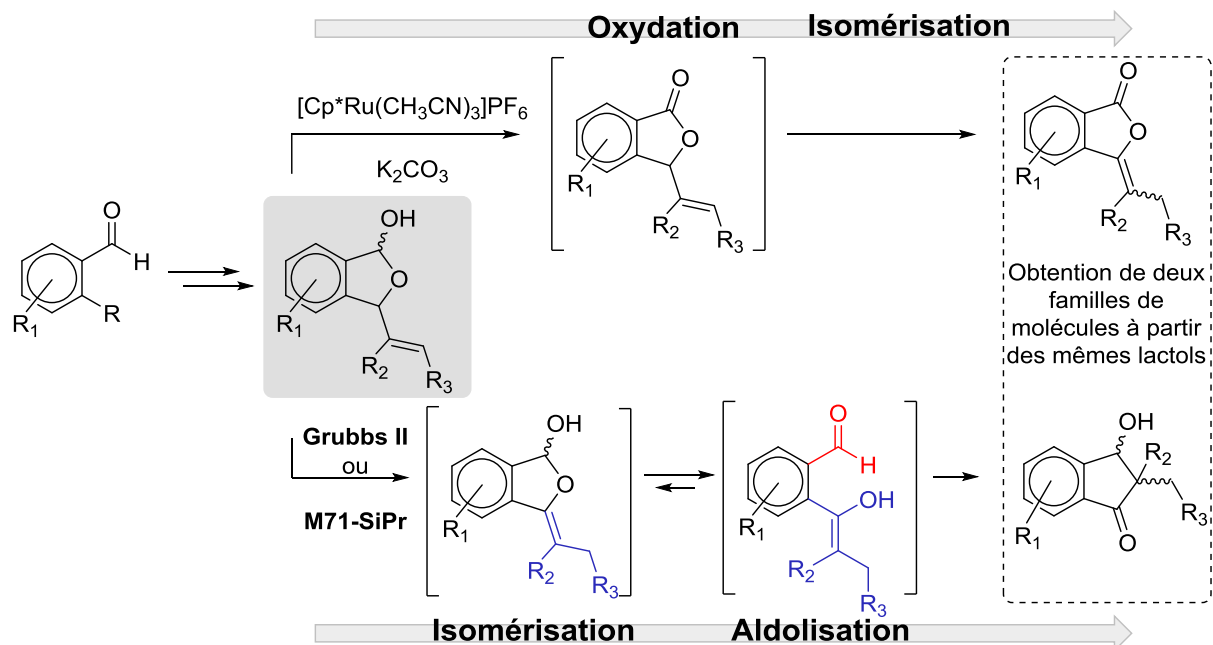
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.61-2.72 (m, 4H, H¹⁵), 3.79 (m, 4H, H¹⁶), 3.81 (s, 3H, H¹), 4.04 (d, 1H, ³J_{HH} = 9.4 Hz, H⁸), 6.22 (dd, 1H, ³J_{HH} = 9.4 Hz, ³J_{HH} = 15.6 Hz, H⁷), 6.57 (d, 1H, ³J_{HH} = 15.6 Hz, H⁶), 6.78-6.92 (m, 4H, H^{ar}), 7.02-7.05 (m, 1H, H^{ar}), 7.16-7.21 (m, 1H, H^{ar}), 7.31-7.34 (m, 2H, H^{ar}), 11.14 (bs, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 51.16 (CH), 55.32 (CH₃), 66.96 (CH₂), 74.20 (CH₂), 114.03 (CH), 116.63 (CH), 119.70 (CH), 123.71 (CH), 124.26 (C), 127.82 (CH), 128.72 (C), 128.93 (CH), 128.94 (CH), 133.52 (CH), 156.40 (C), 159.57 (C).

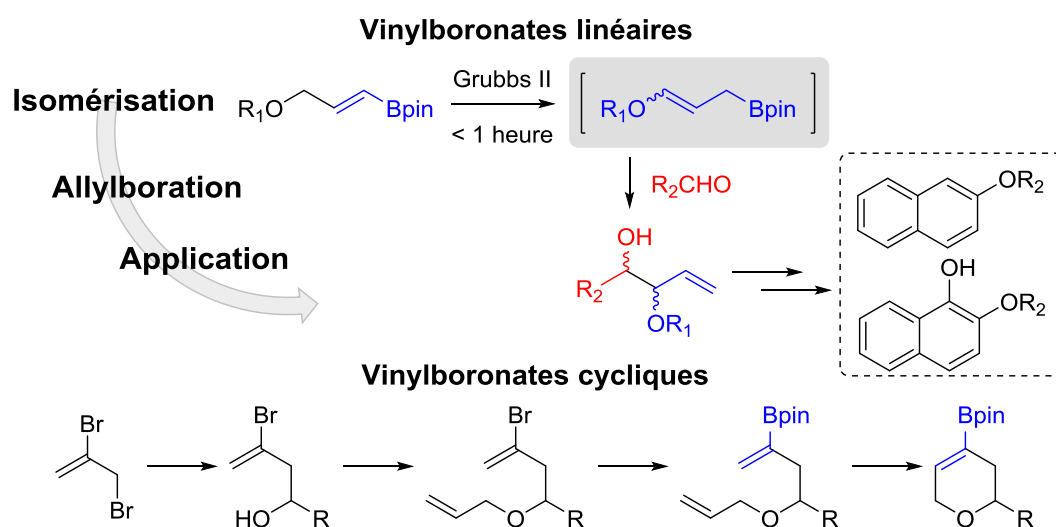
Conclusion Générale

Au cours de ces travaux de thèse, différentes mises au point de réactions tandems ont été abordées avec comme dénominateur commun, la réaction d'isomérisation.

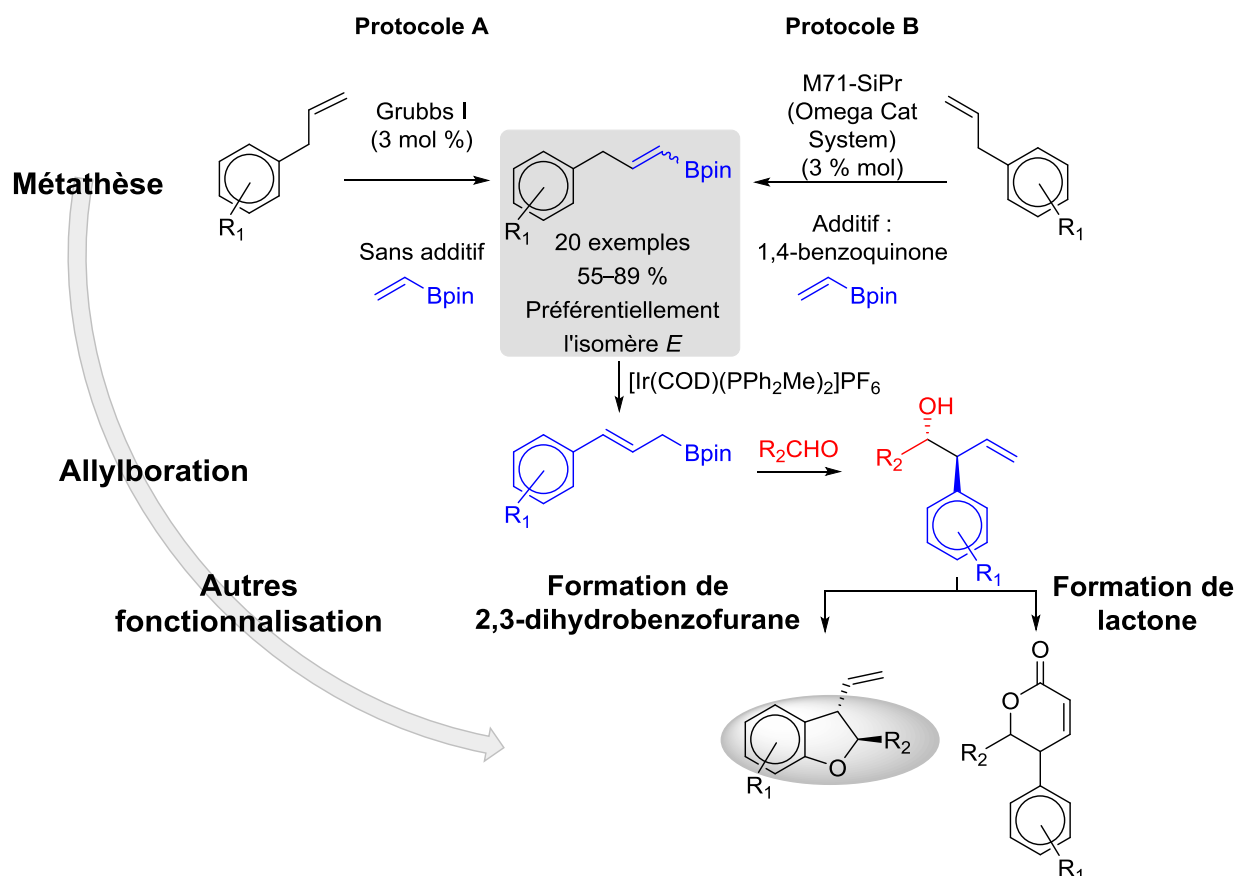
Nous avons tout d'abord évalué la possibilité de réaliser une réaction d'oxydation suivie d'une réaction d'isomérisation dans des conditions catalytiques à partir de lactols. De nombreuses lactones diversément substituées ont ainsi été synthétisées et leur intérêt biologique a été évalué. A partir du même substrat cyclique, nous avons développé une réaction tandem isomérisation/aldolisation catalysée par des réactifs de métathèse dans des conditions réactionnelles bien particulières.



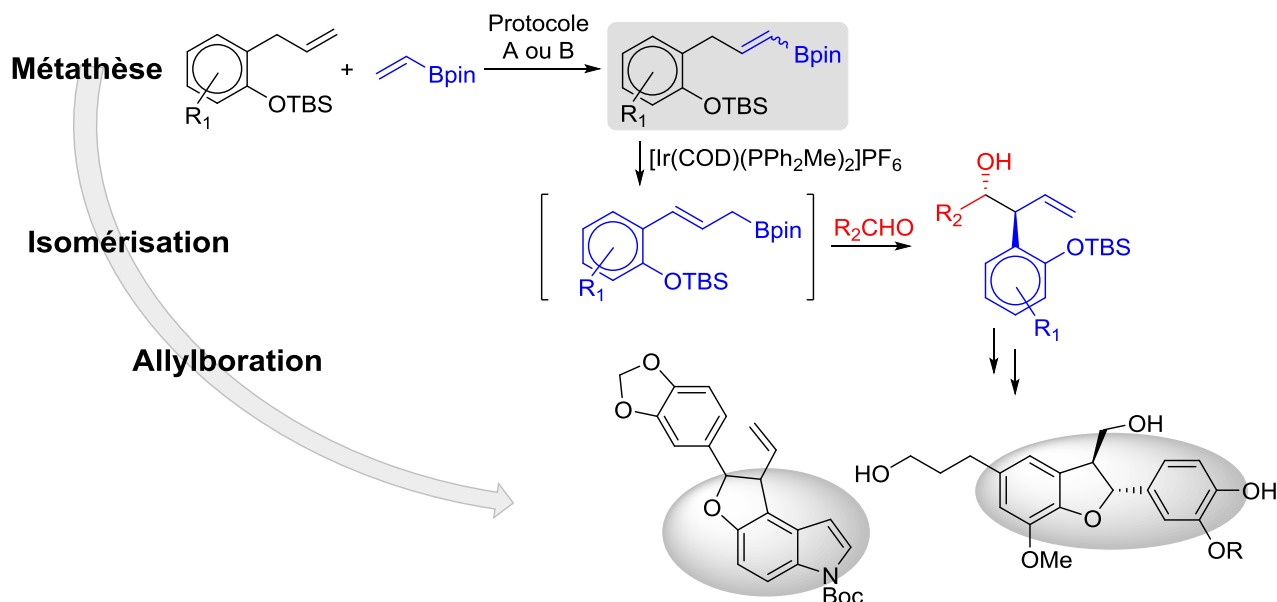
Nous avons également réussi à adapter notre séquence réactionnelle aux alkénylesboronates γ fonctionnalisés en réalisant une réaction d'isomérisation de vinylboronates en allylboronates. Ces derniers ont été engagés dans une réaction d'allylboration pour conduire à des alcools homoallyliques. L'utilisation des micro-ondes a permis de réaliser une réaction tandem isomérisation/allylboration à l'aide de catalyseurs de métathèse. Des gains notables en termes de temps de réaction et de rendements ont alors été obtenus. Une application en synthèse de dérivés naphthaliques a été proposée. Un effort tout particulier a de plus été fourni concernant la synthèse de vinylboronates cycliques.



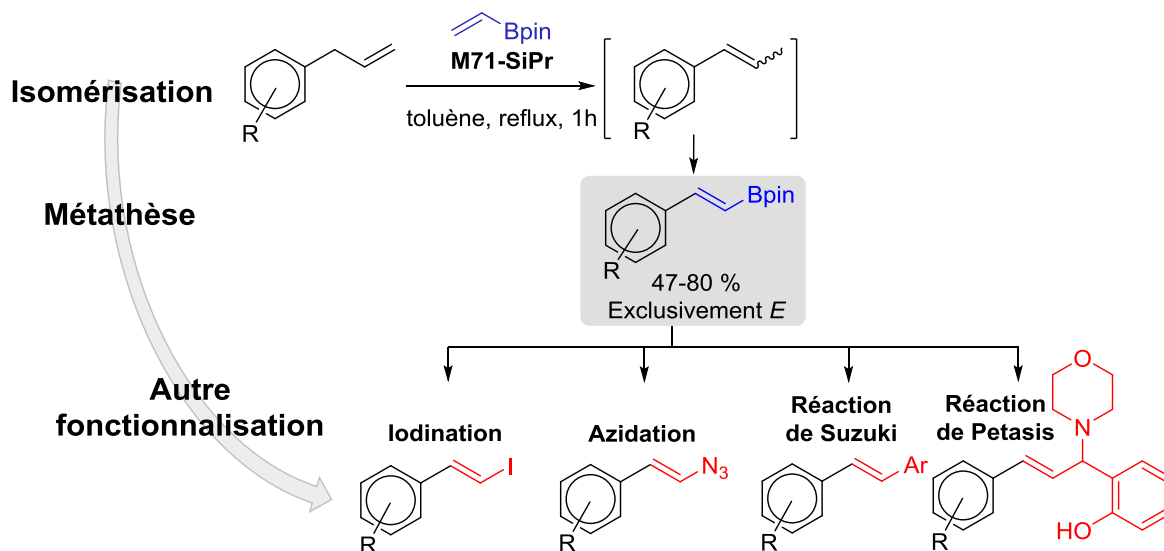
L'étude de la synthèse des 3-aryle-1-propényles boronates par métathèse croisée a permis d'optimiser deux protocoles généralisables, efficaces et faciles d'utilisation. Grâce à un catalyseur à l'iridium, ces 3-aryle-1-propényles boronates ont été isomérisés pour synthétiser sélectivement l'allylb boronate de configuration *E* que l'on a utilisé pour réaliser une réaction d'allylboration. Cette réaction « one-pot » a permis l'obtention de nombreux alcools homoallyliques avec une diastéréosélectivité totale. L'addition d'un acide phosphorique chiral conduit à une allylboration énantiosélective avec des ratios énantiomériques satisfaisants. Les alcools homoallyliques obtenus peuvent être dérivatisés de plusieurs manières. A titre d'exemple, il est possible à partir de ces intermédiaires de synthétiser des lactones encore jamais décrites dans la littérature ou de construire des motifs 2,3-dihydrobenzofuranes.



Différentes synthèses multi-étapes de molécules naturelles possédant le squelette 2,3-dihydrobenzofurane ont été abordées. La synthèse totale de l'(\pm)-alcool dihydrodéhydroniféryl a été réalisée avec une séquence originale de métathèse/isomérisation/allylboration. Cette même séquence a été appliquée pour la synthèse d'un intermédiaire très avancé de la (\pm)-Décurisine.



Lors de la mise au point du protocole pour la synthèse de 3-aryle-1-propényles boronates, nous avons réussi à valoriser une réaction non désirée observée. Une méthode simple et généralisable pour la synthèse de 2-aryl-vinylboronates à partir de vinyle pinacolboronates et d'allylbenzènes diversement substitués a été proposée.



Les résultats obtenus lors de ces travaux ouvrent de nombreuses perspectives. Les résultats les plus prometteurs concernent certainement la séquence métathèse/isomérisation/allylboration. L'optimisation de l'énantiosélectivité lors de la réaction d'allylboration et la mise au point d'une synthèse totale de l'(\pm)-alcool dihydrodéhédroconiféryl énantiomériquement enrichi sont d'un intérêt certain.

Résumé :

Limiter la perte d'atomes, privilégier l'usage de catalyseurs, s'abstenir de l'utilisation de réactifs toxiques et éviter les étapes de purifications sont certains des challenges de la chimie moderne. De nombreuses recherches ont donc été consacrées au développement de réactions dites « tandems ».

La réaction d'isomérisation d'alcène permet dans certains cas de générer une toute nouvelle réactivité au sein d'une molécule, en déplaçant une double liaison. Cette réaction requiert souvent un catalyseur de type hydrure avec un métal de transition. Ce mémoire décrit la mise au point de nouvelles réactions « tandems » dont l'une des composantes mise en jeu est une réaction isomérisation d'oléfine. Une attention toute particulière a été adressée à la synthèse de vinylboronates notamment par métathèse croisée. Outre les nombreuses applications en synthèse organique qui sont présentées dans ce mémoire, ces intermédiaires peuvent être isomérisés en allylboronates. Ces derniers peuvent réagir avec un aldéhyde pour donner des alcools homoallyliques avec une complète diastéréosélectivité. Ces alcools ont, entre autres, été utilisés en synthèse totale de plusieurs molécules naturelles complexes présentant un motif 2,3-dihydrobenzofurane.

Mots-clés :

Isomérisation, métathèse, vinylboronates, allylboronates, réactions tandems, catalyseurs, Bore, réaction de Mitsunobu, synthèse totale, alcools homoallyliques.

Abstract :

Some of the new challenges of modern synthetic chemistry are: atom economy, employment of catalytic processes, avoidance of toxic reactants and limitation of purification steps. A lot of work has been devoted to the development of tandem reactions. A new reactivity could be generated in a molecule thanks to an isomerisation (or migration) reaction of an alkene. This reaction often needs an hydride specie which comes from a transition metal catalyst. This PhD thesis is about the development of new tandem reactions in which at least one step is an isomerisation of an olefin. A great attention has been dedicated to the synthesis of vinylboronates especially with a cross-metathesis strategy. These intermediates are of great importance in organic chemistry and can be useful in a wide range of reactions. One of those reactions is the transformation of vinylboronates to allylboronates thanks to an isomerisation step. Allylboronates can then react with aldehydes to generate homoallylic alcohols with total diastereoselectivity. These new reactions have found applications in total synthesis of natural molecules with a 2,3-dihydrobenzofuran core.

Keywords :

Isomerisation, metathesis, vinylboronates, allylboronates, tandem reactions, catalysts, Boron, Mitsunobu reaction, total synthesis, homoallylic alcohols.